

Intensivtherapeutische Interventionen bei Patienten
mit hämatologischen und onkologischen
Erkrankungen – Prognostische Wertigkeiten von
klinischen Merkmalen, Merkmalen der
Intensivtherapie, des Verlegungszeitpunktes und
der Scores APACHE II und SAPS II

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Nancy Schmidt

geboren am 24.10.1981 in Neuhaus am Rennweg

Gutachter

1. PD Dr. med H.-J. Fricke, Jena
2. Prof. Dr. med. M Bauer, Jena
3. Prof. Dr. med. K. Pethig, Hamm

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Gewidmet meiner lieben Oma Rosa, meinem Opa Anton und meinem Opa Joachim.

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
CML	Chronische myeloische Leukämie
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CTX	Chemotherapie
EKG	Elektrokardiogramm
GCS	Glasgow Coma Scale
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
ITS	Intensivstation
KMT	Knochenmarkstransplantation
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NHL	Non Hodgkin Lymphom
NIV	Nicht – invasive Ventilation
PBSCT	Peripheral Blood Stem Cell Transplant
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SPSS	“Statistical Package for the Social Sciences”
SW	Spannweite
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
3	Fragestellungen und Untersuchungsweg	6
4	Krankengut und Methodik	8
4.1	Krankengut	8
4.2	Struktur der Datenerhebung	9
4.2.1	Vorbestehende Merkmale (vor Beginn der intensivtherapeutischen Intervention)	9
4.2.2	Intensivtherapiepflichtige Ereignisse	9
4.2.3	Bestimmung der zeitlichen Latenz zwischen Ereigniseintritt und Beginn der Intensivtherapie	10
4.2.4	Merkmale des Verlaufs der Intensivtherapie	10
4.2.5	Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und ITS Mortalität	10
4.2.6	30 Tage Mortalität, 6 Monate Mortalität und medianes Endpunktüberleben	10
4.3	Patientenmerkmale – Gesamtgruppe	11
4.3.1	Vorbestehende Merkmale	11
4.3.1.1	Diagnosen der malignen Grunderkrankung	11
4.3.1.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	12
4.3.1.3	Grunderkrankungsbezogene Therapie	12
4.3.1.4	Durchführung einer Antibiotikatherapie	13
4.3.2	Art der intensivtherapiepflichtigen Ereignisse	13
4.3.3	Zeitliche Latenz zur intensivtherapeutischen Intervention	14
4.3.4	Häufigkeiten von Einzelmerkmalen der Intensivtherapie in der Gesamtgruppe	14
4.3.4.1	Invasive Beatmung	14

4.3.4.2	Katecholamingabe	15
4.3.4.3	Substitution zellulärer Blutbestandteile	15
4.3.4.4	Nierenersatztherapie	15
4.3.4.5	Bestehende Leukopenie	15
4.3.4.6	G-CSF Gabe	15
4.3.4.7	Ermittlung prognostischer Scores zu Beginn und im Verlauf der Intensivtherapie	15
4.3.5	Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und ITS Mortalität in der Gesamtgruppe	16
4.3.6	30 Tage Mortalität, 6 Monate Mortalität und medianes Endpunktüberleben in der Gesamtgruppe	16
4.4	Gruppenbildung nach zeitlicher Latenz zur intensivtherapeutischen Intervention: „früh verlegte“ und „spät verlegte“ Patienten	17
4.5	Patientenmerkmale nach Gruppenzugehörigkeit „früh verlegt“ und „spät verlegt“	18
4.5.1	Vorbestehende Merkmale	18
4.5.1.1	Diagnosen der malignen Grunderkrankung	18
4.5.1.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	19
4.5.1.3	Grunderkrankungsbezogene Therapie	19
4.5.1.4	Durchführung einer Antibiotikatherapie	19
4.5.2	Art der intensivtherapiepflichtigen Ereignisse	19
4.5.3	Häufigkeiten von Einzelmerkmalen der Intensivtherapie in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“	20
4.5.3.1	Invasive Beatmung	20
4.5.3.2	Katecholamingabe	21
4.5.3.3	Substitution zellulärer Blutbestandteile	21
4.5.3.4	Nierenersatztherapie	21
4.5.3.5	Bestehende Leukopenie	21

4.5.3.6	G-CSF Gabe	22
4.5.3.7	Ermittlung prognostischer Scores zu Beginn und im Verlauf der Intensivtherapie	23
4.5.4	Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und ITS Mortalität in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“	22
4.5.5	30 Tage Mortalität, 6 Monate Mortalität und medianes Endpunktüberleben in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“	23
4.6	Merkmale der Gesamtgruppe sowie der Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ im Überblick	24
4.7	Statistische Prüfverfahren	26
5	Ergebnisse	27
5.1	ITS Mortalität in der Gesamtgruppe der Patienten in Bezug auf den Verlegungszeitpunkt	27
5.2	ITS Mortalität in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ in Bezug auf ausgewählte Merkmale der Intensivtherapie	27
5.2.1	Invasive Beatmung	27
5.2.2	Katecholaminanwendung	28
5.2.3	Substitution zellulärer Blutbestandteile	29
5.2.4	Nierenersatztherapie	30
5.2.5	Bestehende Leukopenie	31
5.2.6	G-CSF Gabe	31
5.3	ITS Mortalität in Subgruppen nach Vorhandensein eines bestimmten Merkmals der Intensivtherapie in Bezug auf den Verlegungszeitpunkt	33
5.3.1	Invasive Beatmung	33
5.3.2	Katecholamingabe	33
5.3.3	Substitution zellulärer Blutbestandteile	33
5.3.4	Nierenersatztherapie	34
5.3.5	Bestehende Leukopenie	34
5.3.6	G-CSF Gabe	34

5.4	Vergleich der prognostischen Scores in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“	36
5.5	Vergleich der prognostischen Scores im Hinblick auf ITS Überleben und ITS Versterben	39
5.6	Multifaktorielle Analyse zu prognostischen Faktoren der ITS Mortalität	43
5.6.1	Beziehungen zwischen kategorialen Variablen und der ITS Mortalität (unabhängig vom Verlegungszeitpunkt)	44
5.6.1.1	Vorbestehende Faktoren (ausgenommen metrische Variablen)	44
5.6.1.2	Verlegungszeitpunkt	46
5.6.1.3	Merkmale der Intensivtherapie	46
5.6.2	Multifaktorielle Analyse zu Einflussfaktoren der ITS Mortalität	48
5.7	Mortalität nach 30 Tagen und nach 6 Monaten, medianes Überleben und Endpunktüberlebende in Bezug auf den Verlegungszeitpunkt	50
5.8	Multifaktorielle Analyse zu Einflussfaktoren der Mortalität nach 30 Tagen und 6 Monaten	51
5.9	Langzeitüberleben (Ende des Beobachtungszeitraums) bei ITS - Überlebenden in Bezug auf klinische Merkmale und Merkmale der Intensivtherapie	52
5.9.1	Vorbestehende Merkmale	53
5.9.2	Verlegungszeitpunkt	58
5.9.3	Merkmale der Intensivtherapie	59
5.10	Endpunktüberlebende	64
6	Diskussion	65
7	Schlussfolgerungen	78
8	Literaturverzeichnis	79
9	Anhang	88
9.1	Tabellenverzeichnis	88
9.2	Abbildungsverzeichnis	91

9.3	Berechnungen zur 30 Tage – Mortalität	93
9.4	Berechnungen zur 6 Monate – Mortalität	95
9.5	Berechnungstabelle für APACHE II	97
9.6	Berechnungstabelle für SAPS II	101
 Lebenslauf		 104
Danksagung		105
Ehrenwörtliche Erklärung		106

1. Zusammenfassung

Gegenstand dieser Untersuchung war es, bei Patienten mit malignen Systemerkrankungen bzw. soliden Tumoren und erforderlicher intensivtherapeutischer Intervention ausgewählte Merkmale der klinischen Situation und der Intensivtherapie auf ihre prognostische Wertigkeit zu prüfen. Dies erfolgte an Hand der Kriterien „Mortalität auf Intensivstation“ (ITS Mortalität) und „Langzeitüberleben“ (Ende des Beobachtungszeitraums). In die Prüfung für das Kriterium „ITS Mortalität“ wurde zusätzlich die Aussagefähigkeit der prognostischen Scores APACHE II und SAPS II einbezogen.

Ein zentraler Aspekt der Untersuchung war die prognostische Bedeutung des Zeitpunktes, zu dem die Intensivtherapie nach Eintritt des intensivtherapiepflichtigen Ereignisses begonnen wurde. Für die Untersuchung erfolgte unizentrisch eine retrospektive Auswertung der im Zeitraum 01.01.2002 bis 31.12.2003 durchgeführten Verlegungen von internistisch – onkologisch betreuten Patienten mit malignen hämatologischen und onkologischen Erkrankungen auf die Intensivstation. Ein einbegriffener Nachbeobachtungszeitraum endete am 01.01.2006. Insgesamt 90 Verlegungsfälle konnten in die Untersuchung eingebracht werden (46 männlich, medianes Alter 59; 44 weiblich, medianes Alter 61 Jahre). Die verschiedenen Einzeldiagnosen der Fälle wurden in 3 Diagnosegruppen zusammengefasst: „Leukämiegruppe“ (n = 42), „Lymphomgruppe“ (n = 36) und „solide Tumoren“ (n = 12).

Für die Aussagen zur Beziehung von Verlegungszeitpunkt und Outcome wurde der Medianwert der Latenz zwischen Ereignisseintritt und Beginn der Intensivtherapie als cut off gewählt. Es ergaben sich eine Gruppe „früh verlegt“ Patienten (innerhalb von 14 h, n = 45) und eine Gruppe „spät verlegt“ Patienten (jenseits 14 h, n = 45). Beide Gruppen waren hinsichtlich vorbestehender Merkmale vergleichbar (Alter, Geschlecht, Diagnosegruppen). Von den intensivtherapiepflichtigen Ereignissen waren Sepsis / SIRS und respiratorische Insuffizienz am häufigsten (Beide Diagnosen zusammengefasst: Gruppe „spät verlegt“ 80 % der Fälle, Gruppe „früh verlegt“ 47 % der Fälle). Die übrigen Komplikationen waren vorrangig in der Gruppe „früh verlegt“ lokalisiert. Die ITS Mortalität betrug für die Gesamtgruppe sowie die Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ 43 % (39 / 90) sowie 33 % (15 / 45) und 53,3 % (24 / 45). Die höhere ITS Mortalität der Gruppe „spät verlegt“ stellt sich im Chi-Quadrat Test als Trend dar (p = 0,088). Nach 30 Tagen bzw. 6 Monaten ergaben sich für diese 3 Gruppen, für die Mortalität folgende Werte: 60 % (54 / 90), 57,8 % (26 / 45) und 62,2 % (28 / 45) bzw. 70 % (63 / 90), 73,3 % (33 / 45) und 66,7 % (30 / 45).

Die prognostischen Scores APACHE II und SAPS II waren am Aufnahmetag zwischen den Verlegungsgruppen „früh“ und „spät“ nicht unterschiedlich. Allerdings zeigten die Scorewerte des Tages 7 in der Gruppe „früh verlegt“ eine Besserung, während sich die Werte bei den „spät verlegten“ Patienten verschlechterten (beides nicht signifikant). Signifikante Unterschiede der

Scorewerte ergaben sich aber bei Gegenüberstellung der Werte von ITS - Überlebenden und ITS - Verstorbenen (Werte bei letzteren höher) sowohl bei Aufnahme auf die Intensivstation als auch am Tag 7 des ITS Aufenthaltes. Beide Scores (APACHE II und SAPS II) korrelierten signifikant ($p < 0,001$). Die aus der empirischen Erfahrung zu erwartende Mortalitätsrate für bestimmte Scorewertbereiche des APACHE II bestätigte sich in der eigenen Untersuchung in erster Linie für die Scores des 7. bzw. letzten Aufenthaltstages auf ITS. Hinsichtlich ihrer Häufigkeiten und ihren Beziehungen zur ITS Mortalität ergab die Prüfung von Merkmalen der Intensivtherapie (invasive Beatmung, Katecholamingabe, Substitution zellulärer Blutbestandteile, Nierenersatztherapie, bestehende Leukopenie und G-CSF Gabe) in den Verlegungsgruppen folgendes Bild: Signifikant häufiger waren „invasive Beatmung“, „Katecholaminanwendung“ und „bestehende Leukopenie“ in der Gruppe „spät verlegt“. Als Trend häufiger war in dieser Gruppe die „G-CSF Gabe“. Die ITS Mortalität war sowohl in der Gruppe „spät verlegt“ als auch in der Gruppe „früh verlegt“ signifikant häufiger nur mit den Merkmalen „invasive Beatmung“ und „Katecholaminanwendung“ verknüpft.

Bei Bildung von Subgruppen nach Vorhandensein jeweils eines der Intensivtherapiemerkmale und Differenzierung dieser Subgruppen nach dem Verlegungszeitpunkt war die ITS Mortalität in den beiden Verlegungsgruppen unterschiedlich bei „bestehender Leukopenie“ („spät verlegt“ signifikant größer), der „G-CSF Gabe“ („spät verlegt“ im Trend gehäuft) sowie bei „Substitution zellulärer Blutbestandteile“ („spät verlegt“ signifikant häufiger). Prognostische Beziehungen des Merkmals „spät verlegt“ zur ITS Mortalität ergaben sich zusätzlich in einer multifaktoriellen Analyse. Hierbei wurden die kategorialen Variablen „invasive Beatmung“, „Katecholamingabe“, und „Verlegungszeitpunkt“ (signifikante Beziehungen bzw. Beziehung als Trend zur ITS Mortalität) mit den metrischen Variablen „Alter“ und den Aufnahmescores von APACHE II und SAPS II zusammengeführt. In mehrfachen binär logistischen Regressionsanalysen wurde für jeweils 3 dieser Merkmale in unterschiedlichen Kombinationen die Beziehung zur ITS Mortalität in Form des Bestimmtheitsmaßes nach Nagelkerkes-R-Quadrat ermittelt. Die dabei erhaltenen hohen Werte verdeutlichen die prognostische Bedeutung dieser Merkmale und die Implikation des Merkmals „Verlegungszeitpunkt“ in die Prognose. Das höchste Nagelkerkes-R-Quadrat ergab sich mit 0,556 für die Merkmalskombination „SAPS II bei Aufnahme“, „Katecholamingabe“ und „späte Verlegung“. Eine prognostische Beziehung zum Langzeitüberleben der ITS - Überlebenden (Ende des Nachbeobachtungszeitraums) ergab sich weder für die bei ITS - Aufnahme vorbestehenden Merkmale (Geschlecht, Diagnosegruppen, Grunderkrankungs-bezogene Therapie, Art der Komplikation bzw. für den Verlegungszeitpunkt „früh“/ „spät“ (vergleichende Gegenüberstellungen) noch für die Merkmale der Intensivtherapie (invasive Beatmung, Katecholamingabe, Substitution zellulärer Blutbestandteile, bestehende Leukopenie, G-CSF Gabe (Nachweis vs. Fehlen des Merkmals)).

2. Einleitung

Nach Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut erkrankten im Jahr 2002 in Deutschland ca. 424.000 Menschen an Krebs. Mehrheitlich traten solide Tumoren auf (ca. 95 %), maligne Systemerkrankungen waren mit ca. 5 % (ca. 3 % Lymphomerkrankungen und 2 % Leukämien) vertreten (www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.druck;01.09.2009).

Die Prognose vieler maligner Erkrankungen hat sich in den letzten Jahren durch Innovationen in der Therapie deutlich verbessert. Auf dem Gebiet der internistischen Onkologie tragen sowohl neue Substanzen als auch intensivere Behandlungsverfahren dazu bei. Parallel dazu müssen aber auch neuartige oder ausgeprägtere Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Insbesondere intensivere Behandlungsverfahren erhöhen das Risiko, therapiebedingte Komplikationen bis hin zu vital bedrohlichen Situationen zu erleiden. Das Risiko therapiebedingter Komplikationen bei malignen Erkrankungen ist dabei nicht allein aus dem Nebenwirkungspotential der eingesetzten Substanzen heraus abzuleiten. Vielmehr ergibt sich dies als Resultante aus mehreren Faktoren. Dazu gehören

- die Therapiedurchführung per se (Chemotherapie, Stammzelltransplantation, einbezogene Operationen und Strahlentherapie)
- die physiologische und pathophysiologische Situation des Patienten (Alter, Organfunktionen)
- Art und Ausprägungsgrad der malignen Erkrankung.

Tritt nun im Behandlungsverlauf einer malignen Grunderkrankung eine lebensbedrohliche Komplikation auf, so ist dies mit der Entscheidung über die Verlegung auf eine intensivmedizinische Station und die Ausrichtung intensivtherapeutischer Maßnahmen verbunden (Gruson et al. 2004; Gordon et al. 2005; Thiery et al. 2005). Die intensivtherapeutische Behandlung ist in dieser Situation mit zwei Fragen verknüpft:

Zum einen ist es die Frage des Überlebens an sich, zum anderen ist es die Frage nach den möglichen Interferenzen der Komplikation mit der Grunderkrankung und den damit verbundenen Einflüssen auf das Langzeitüberleben (Heinemann 2001).

Es gibt zahlreiche Untersuchungen zu der Frage, inwieweit Patienten mit malignen Erkrankungen von einer intensivmedizinischen Behandlung profitieren. Meist wurden diese mit dem Ziel durchgeführt, Risiko- und Prognosefaktoren zu ermitteln, mit deren Hilfe das zu erwartende Outcome der Patienten besser abschätzbar wird.

Das untersuchte Patientengut variierte in den unterschiedlichen Arbeiten, was sich auf das Outcome und die Erkennbarkeit von Prognosefaktoren auswirkte. Während Azoulay et al. (2000), Kongsgaard und Meidell (1999) in ihren Untersuchungen sowohl Patienten mit soliden Tumoren als auch hämatologischen Systemerkrankungen einbezogen, waren andere Untersuchungen auf bestimmte Patientengruppen begrenzt, so z. Bsp. auf Patienten mit Stammzelltransplantation (Jackson et al. 1998; Price et al. 1998; Gruson et al. 1999; Khassawneh et al. 2002; Pène et al. 2006). In den einzelnen Untersuchungen fallen deutliche Ergebnisunterschiede auf. So betrug die ITS Mortalität postoperativ überwachter Patienten mit malignen Erkrankungen weniger als 30 % (Soares et al. 2004), während diese Kenngröße bei Patienten nach Stammzelltransplantation (und in Kombination mit einer erforderlichen invasiven Beatmung) um 90 % lag (Ewig et al. 1998). Insgesamt variierte die ITS Mortalität zwischen 26 und 90 %. Im Mittel betrug sie zwischen 40 und 60 %. Nach 30 Tagen waren häufig zwischen 50 und 70 % der Patienten verstorben.

Trotz der unterschiedlichen Patientenkollektive und den verschiedenen Studiendesigns, bestehend aus retrospektiven und prospektiven Analysen, lag eine hohe Übereinstimmung in den ermittelten Prognose- / Risikofaktoren vor. Insbesondere die Notwendigkeit zur invasiven Beatmung oder zur Kreislaufunterstützung mit Vasopressoren war fast immer signifikant mit einer höheren Mortalität verknüpft. Des Weiteren hatten auch Patienten mit einer Stammzelltransplantation im Vergleich zu nicht transplantierten Patienten oft einen statistisch gesicherten Nachteil im Outcome. Als weitere Risikofaktoren wurden ein Multiorganversagen und eine Leukopenie bestimmt. Hingegen war die Nicht-invasive Beatmung (NIV) als prognostisch günstiger Faktor zu identifizieren. Hierdurch ließ sich oftmals eine invasive Beatmung vermeiden (Conti et al. 1998; Gruson et al. 1999; Azoulay et al. 2001; Meert et al. 2003; Depuydt et al. 2004; Meert et al. 2006; Nichols et al. 2007).

Bei Tumorpatienten wurde der Zeitpunkt des Beginns der intensivmedizinischen Therapie nach Eintritt der Komplikation bisher nur von wenigen Arbeiten in seiner Bedeutung als Risikofaktor betrachtet. Dazu gehören die Studien von Gordon et al. (2005), Gruson et al. (2004) und Thiery et al. (2005), die sich mit dem Management kritisch erkrankter Tumorpatienten vor einer Verlegung auf die ITS beschäftigten. Diese beschreiben die frühe Verlegung als möglichen positiven Faktor für das Outcome. Für die Therapie der Sepsis wurde dies eindeutig belegt (Rivers et al. 2006).

Eine Reihe von Arbeiten widmete sich bei Tumorpatienten auch der Aussagefähigkeit prognostischer Scores wie APACHE II (Knaus et al. 1985) und SAPS II (Le Gall et al. 1993; Le Gall et al. 2005). Diese Scoresysteme wurden ursprünglich konzipiert, um die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Intensivpatienten vorherzusagen. Für die jeweiligen Patienten wurden verschiedene Parameter (z. Bsp. spezifische Laborparameter, Alter,

Grunderkrankung, Ausscheidung und Glasgow Coma Scale) ermittelt und mit Hilfe der Scoretabelle in einem Punktesystem bewertet. Hohe Gesamtpunktzahlen waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben verbunden. In Untersuchungen bei Tumorpatienten war jedoch, ein signifikanter Zusammenhang zwischen Score-Wert und Mortalität nicht immer zu belegen. Oftmals war der prädiktive Wert der Scores hinsichtlich der Mortalität zu niedrig (Den Boer et al. 2005, Sculier et al. 2000, Price et al. 1998, Soares et al. 2004)

3. Fragestellungen und Untersuchungsweg

Bei einer Patientengruppe mit malignen Erkrankungen (Systemerkrankungen und solide Tumore) soll retrospektiv untersucht werden, ob bei erforderlicher intensivtherapeutischer Intervention an Hand ausgewählter Merkmale der klinischen Situation und der Therapie, Aussagen zur Prognose quod vitam abzuleiten sind.

Die prognostische Aussagefähigkeit dieser Merkmale soll unter zwei Gesichtspunkten geprüft werden:

1. Aussagefähigkeit für das Kriterium „Mortalität auf der Intensivstation“ (ITS Mortalität)
2. Aussagefähigkeit für das Kriterium „Langzeitüberleben“ (Ende des Beobachtungszeitraums) bei ITS - Überlebenden

Für das Kriterium „Mortalität auf der Intensivstation“ soll die prognostische Bedeutung der Latenz zwischen Eintritt des intensivtherapiepflichtigen Ereignisses und dem Beginn der intensivtherapeutischen Intervention (Verlegungszeitpunkt) in den Mittelpunkt gestellt werden. Der Verlegungszeitpunkt soll auch Bestandteil der Betrachtung zum Kriterium „Langzeitüberleben“ sein.

Folgender Untersuchungsweg ist vorgesehen:

- Beschreibung des einbezogenen Krankengutes einschließlich des intensivtherapiepflichtigen Ereignisses und ausgewählter Merkmale der Intensivtherapie
- Feststellung der zeitlichen Latenz zwischen Eintritt des intensivtherapiepflichtigen Ereignisses und Beginn der Intensivtherapie
- Gruppenbildung des Krankengutes nach Dauer der Latenz in „früh verlegte“ und „spät verlegte“ Patienten
- Feststellung der ITS Mortalität in der Gesamtgruppe der Patienten und in den nach Verlegungszeitpunkt gebildeten Patientengruppen
- Feststellung der ITS Mortalität in den nach Verlegungszeitpunkt gebildeten Patientengruppen in Bezug auf ausgewählte Merkmale der Intensivtherapie

- Feststellung der ITS Mortalität in Subgruppen mit Vorhandensein eines bestimmten Merkmales der Intensivtherapie in Bezug auf den Verlegungszeitpunkt
- Abbildung des Verlaufs der Intensivtherapie in den nach Verlegungszeitpunkt gebildeten Patientengruppen mittels der prognostischen Scores APACHE II und SAPS II
- Abbildung des Verlaufs der Intensivtherapie für Patienten mit ITS Überleben und Patienten mit Versterben auf ITS mittels der prognostischen Scores APACHE II und SAPS II
- Prüfung der Aussagefähigkeit von Merkmalskombinationen für das Kriterium ITS Mortalität (multivariate Analyse)
- Untersuchung des Langzeitüberlebens (Ende des Beobachtungszeitraums) bei ITS - Überlebenden in Bezug auf klinische Merkmale und Merkmale der Intensivtherapie

4. Krankengut und Methodik

4.1 Krankengut

In die Untersuchung einbezogen wurden die stationären Behandlungsunterlagen von allen Patienten (n = 92), die im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.12.2003 wegen einer malignen Systemerkrankung oder eines soliden Tumors in der Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums der Friedrich Schiller Universität Jena behandelt wurden und bei denen sich im Rahmen dieser Behandlung eine intensivtherapeutische Intervention erforderlich machte.

Die intensivtherapeutische Intervention erfolgte durch die Abteilung Internistische Intensivmedizin der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Jena.

Bei 8 Patienten war eine Auswertung nach den Vorgaben dieser Untersuchung wegen unzureichender Aussagefähigkeit der Unterlagen nicht möglich. Sie wurden daher von der Untersuchung ausgeschlossen.

Bei 5 Patienten war innerhalb des retrospektiven Rekrutierungszeitraumes eine wiederholte intensivtherapeutische Intervention erforderlich (4 Patienten je 2 - mal, 1 Patient 3 - mal). Ein erneuter Aufenthalt eines Patienten auf der Intensivstation wurde mit dem vorherigen Aufenthalt zusammengefasst, wenn zwischen der Rückverlegung von der Intensivstation auf die periphere Station und erneuter Aufnahme auf die Intensivstation weniger als 24 Stunden lagen und die Verlegungsdiagnose gleich war. Bei Überschreiten dieser Zeitgrenze wurde der Patient als „neuer Patient“ gewertet. Insgesamt konnten auf diesem Wege 90 Patienten / 90 Fälle in die Untersuchung einbezogen werden.

4.2 Struktur der Datenerhebung

Für die Aussagefindung wurde ein Komplex unterschiedlicher Merkmale herangezogen. Dazu gehören:

4.2.1 Vorbestehende Merkmale (vor Beginn der intensivtherapeutischen Intervention)

Als vorbestehende Merkmale wurden für jeden Patienten den Unterlagen entnommen:

- Diagnose der malignen Grunderkrankung
- Alter
- Geschlecht
- Art der antineoplastischen Therapie während des durch das intensivtherapiepflichtige Ereignis komplizierten Aufenthaltes
- Bestehen einer Leukopenie $< 1 \text{ Gpt/l}$ vor dem intensivtherapiepflichtigen Ereignis
- Durchführung einer Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt des intensivtherapiepflichtigen Ereignisses

4.2.2 Intensivtherapiepflichtige Ereignisse

Die Diagnose des zur Verlegung führenden intensivtherapiepflichtigen Ereignisses wurde den Krankenunterlagen der überweisenden peripheren Station und den Unterlagen der Intensivstation entnommen. Dabei wurde den Einzeldaten der intensivtherapiepflichtigen Ereignisse auch unter Plausibilitäts Gesichtspunkten nachgegangen. Als Beispiel seien aufgeführt:

Eine beginnende Sepsis konnte nach den Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft diagnostiziert werden (Reinhart et al. 2005).

Eine respiratorische Insuffizienz war an Hand von arteriellen Blutgasanalysen bzw. durch Vermerke des ärztlichen – und Pflegepersonals zu belegen.

Für die Komplikation Blutung ließ sich das auslösende Ereignis und damit der Zeitpunkt immer feststellen (z. Bsp. Blutung nach frustraner ZVK Anlage, subdurale Blutung nach Sturz, etc.). Eine Kreislaufinsuffizienz bildete sich in täglich mehrfach gemessenen Werten für Blutdruck und Herzfrequenz ab. Der Ablauf eines akuten Myokardinfarktes war durch Vermerke in den Patientenakten zur Schmerzsymptomatik sowie durch EKG, Echokardiographie und Anstieg der Herzenzyme rekonstruierbar. Als Beleg für ein akutes Nierenversagen wurden Ausscheidung, Anstieg der Kalium- und Retentionswerte sowie die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung genutzt. Der Beginn neurologischer

Komplikationen wie Koma, Sopor, Krampfanfälle oder Durchgangssyndrom war in den Akten dokumentiert. An Hand von Laborwerten war das Auftreten einer Stoffwechselentgleisung (z. Bsp. Hypoglykämie, Hypokaliämie) zu erkennen.

4.2.3 Bestimmung der zeitlichen Latenz zwischen Ereigniseintritt und Beginn der Intensivtherapie

An Hand der Dokumentationen zum zeitlichen Eintreten des Ereignisses (Einträge in den Krankenunterlagen bzw. in den Verlegungsbriefen) und der Angaben zum Zeitpunkt der intensivtherapeutischen Intervention in den Unterlagen der Intensivstation wurde der zeitliche Abstand (in Stunden) bis zum Beginn der Intensivtherapie ermittelt.

4.2.4 Merkmale des Verlaufs der Intensivtherapie

Folgende Merkmale des Verlaufs der Intensivtherapie wurden in die Aussagefindung einbezogen:

- Invasive Beatmung
- Katecholamingabe mit Differenzierung nach eingesetztem Präparat, Anwendungsdauer und Maximaldosis
- Substitution zellulärer Blutbestandteile
- Nierenersatztherapie
- Vorhandensein einer Leukopenie (Leukozyten < 1 Gpt/l)
- G-CSF Gabe (Dauer in Tagen)
- Prognostische Scores APACHE II und SAPS II zu Beginn und im Verlauf der Intensivtherapie

4.2.5 Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und ITS Mortalität

Aus den Unterlagen wurden sowohl die Dauer des ITS Aufenthaltes in Tagen als auch die Mortalität auf Intensivstation ermittelt.

4.2.6 30 Tage Mortalität, 6 Monate Mortalität und medianes Endpunktüberleben

Neben der ITS Mortalität wurden auch bestimmt die 30 Tage Mortalität, die 6 Monate Mortalität und das mediane Endpunktüberleben zum Ende der Nachbeobachtungszeit am 01.01.2006

4.3. Patientenmerkmale – Gesamtgruppe

4.3.1 Vorbestehende Merkmale

4.3.1.1 Diagnosen der malignen Grunderkrankung

Die in den Krankenunterlagen erfassten Einzeldiagnosen der malignen Grunderkrankung wurden 3 Diagnosegruppen zugeordnet. Akute myeloische Leukämie (AML), Chronische myeloische Leukämie (CML), Akute lymphatische Leukämie (ALL) und das Myelodysplastische Syndrom (MDS) wurden als „Leukämiegruppe“ zusammengefasst. B- und T- Zell Non-Hodgkin Lymphome (NHL) einschließlich der Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Morbus Hodgkin, Plasmozytom und Plasmazellenleukämie wurden der „Lymphomgruppe“ zugeordnet.

Eine dritte Gruppe bildeten die „soliden Tumoren“, die im untersuchten Krankengut Patienten mit Sarkom, Hodenkarzinom, Mammakarzinom, Hepatozellulärem Karzinom, Zökumkarzinom, Bronchialkarzinom, Kolonkarzinom, Zervixkarzinom und Meningeom umfasst. Numerisch ergaben sich für die Gruppen folgende Größen:

42 Patienten (46,7 %) wurden der „Leukämiegruppe“ zugeordnet (36 x AML, 3 x ALL, 2 x CML, 1 x MDS). Die „Lymphomgruppe“ umfasste 36 Patienten (40 %; 22 x NHL, 6 x Plasmozytom, 4 x Morbus Hodgkin, 3 x CLL, 1 x Plasmazellenleukämie). Die verbleibenden 12 Patienten (13,3 %) bildeten die Gruppe der „soliden Tumoren“ (3 x Sarkom, 2 x Hodenkarzinom, jeweils 1 x Mammakarzinom, Hepatozelluläres Karzinom, Zökumkarzinom, Bronchialkarzinom, Kolonkarzinom, Meningeom, Zervixkarzinom). Die Abb. 1 stellt die 3 Diagnosegruppen als Diagramm dar.

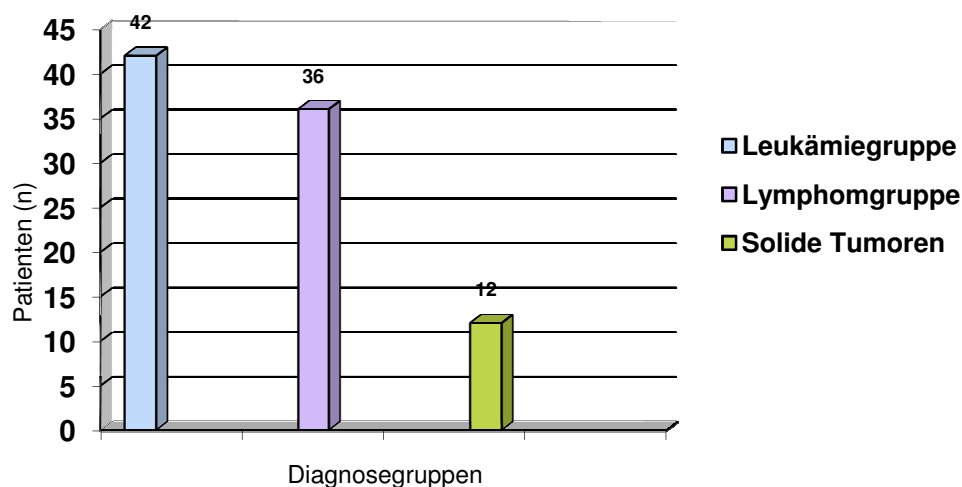


Abb. 1: Patientenzahlen der Diagnosegruppen

4.3.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das mediane Alter bezogen auf die 90 Verlegungsfälle betrug 60 Jahre (Spannweite (sw) 25 - 81, Mittelwert: 59,2). 46 Patienten (51,1 %) waren männlich, 44 (48,9 %) weiblich. Nach Geschlecht verteilt betrug das mediane Alter der männlichen Patienten 59 Jahre (sw 25- 81, Mittelwert 57,3) und das der weiblichen Patienten 61 Jahre (sw 25 – 80, Mittelwert 61,3).

4.3.1.3 Grunderkrankungsbezogene Therapie

Für jeden Patienten wurde registriert, ob er bereits im Zeitraum vor dem stationären Aufenthalt mit intensivtherapiepflichtiger Komplikation eine onkologische Therapie erhalten hatte (Chemotherapie, Stammzelltransplantation, Operation, Bestrahlung) und ob eine bzw. was für eine onkologische Therapie während des stationären Aufenthaltes mit der intensivtherapiepflichtigen Komplikation durchgeführt worden war. Für diese Fälle wurde die Zeitspanne zwischen Tag 1 der Therapie und der Manifestation der Komplikation in Tagen festgehalten.

In der Gesamtgruppe hatten 63 / 90 Patienten (70 %) bereits vor dem mit der Komplikation belasteten Krankenhausaufenthalt eine antineoplastische Therapie erhalten. Bei 27 / 90 Patienten (30 %) handelte es sich um eine Erstaufnahme zur Diagnostik und Ersteinleitung der Therapie. Während des mit der intensivtherapiepflichtigen Komplikation belasteten Aufenthaltes hatten vor der Verlegung auf die ITS 50 / 90 Patienten (55,6 %) eine Chemotherapie erhalten, (32 / 90 (35,5 %) Wiederholungsaufnahmen, 18 / 90 (20 %) Erstaufnahmen) und 3 Patienten (3,3 %) eine Stammzelltransplantation (alle 3 Wiederholungsaufnahmen). 37 Patienten (41,1 %) erhielten vor Verlegung keine Tumorthherapie (Tab. 1). Im Median begann die Komplikation am 8. Tag nach Therapiebeginn (sw 1-34; Quartile_{25/75}: 2/18,5).

Tab. 1: Therapie der Grunderkrankung vor intensivtherapiepflichtiger Komplikation

	Häufigkeit (n)	Prozent
Chemotherapie	50	55,6
Transplantation (KMT / PBSCT)	3	3,3
keine Therapie	37	41,1
Gesamt	90	100

4.3.1.4 Durchführung einer Antibiotikatherapie

69 Patienten (76,7 %) erhielten auf der peripheren Station eine Antibiotikatherapie (sowohl prophylaktische Gabe als auch therapeutisch bei nachgewiesener Infektion oder dringendem Verdacht auf eine Infektion).

4.3.2 Art der intensivtherapiepflichtigen Ereignisse

Die zur Verlegung führenden Komplikationen wurden zunächst für die Gesamtgruppe erfasst. In der Gesamtgruppe führten folgende Ereignisse zur Verlegung auf die Intensivstation (Abb. 2):

- 22 x Sepsis / SIRS (24,4 %)
- 35 x respiratorische Insuffizienz (38,9 %)
- 5 x Blutung (5,6 %) (2 x lokale Weichteilblutung nach ZVK Anlage, 1 x subdurale Blutung, 1 x intracerebrale Blutung, 1 x akute Ösophagusvarizenblutung,
- 7 x Reanimation (7,8 %)
- 6 x Kreislaufinsuffizienz (6,7 %)
- 4 x akuter Myokardinfarkt (4,4 %)
- 2 x akutes Nierenversagen (2,2 %)
- 3 x neurologische Komplikation (Krampfanfall, Koma), Durchgangssyndrom (3,3 %)
- 5 x Stoffwechselentgleisung (5,5 %) (2 x Hypokaliämie, 2 x Hyper- und 1 x Hypoglykämie)
- 1 x postoperative Überwachung (1,1 %)

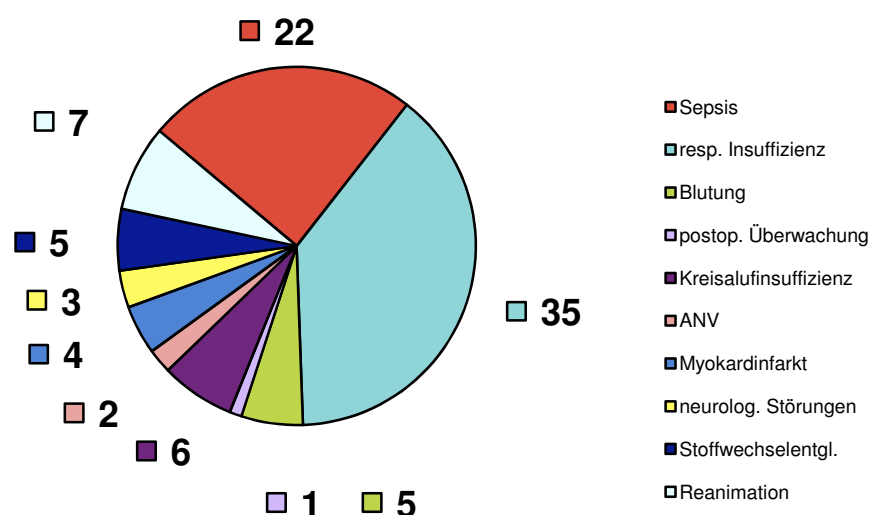


Abb. 2: Verteilung der zur Verlegung führenden Komplikationen

4.3.3 Zeitliche Latenz zur intensivtherapeutischen Intervention

Die Zeitspanne zwischen Beginn der intensivtherapiepflichtigen Komplikation und Verlegung auf die Intensivstation wird von der Abb. 3 dargestellt. Sie zeigt die Verteilung der ermittelten Zeiten mit Angabe des Medianwertes.

Die kürzeste Zeitspanne lag bei ca. einer Stunde. In ihr lokalisierten sich hauptsächlich reanimationspflichtige Patienten. Eine Patientin wurde nach 264 Stunden mit der Komplikation Blutung verlegt.

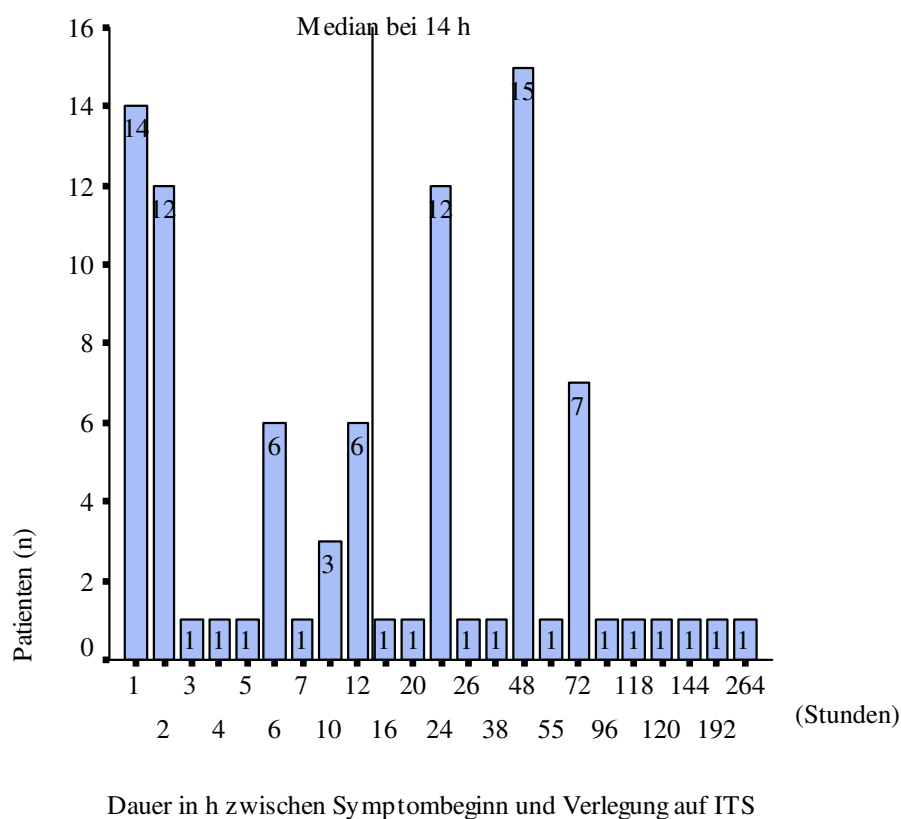


Abb. 3: Fallbezogene Zeiten in Stunden zwischen Beginn der Komplikation und Verlegung auf die Intensivstation

4.3.4 Häufigkeiten von Einzelmerkmalen der Intensivtherapie in der Gesamtgruppe

4.3.4.1 Invasive Beatmung

46 Patienten (51,1 %) mussten invasiv mechanisch beatmet werden. Die mediane Beatmungszeit betrug 50 Stunden (sw 1-770 h; Quartile_{25/75}: 8,75-205,5). Eine Tracheotomie wurde bei vier Patienten (4,4 %) durchgeführt.

4.3.4.2 Katecholamingabe

51 Patienten (56,7 %) erhielten Katecholamine, davon 24 Patienten (26,7 %) Dobutamin, 24 Patienten (26,7 %) Dopamin und 46 Patienten (51,1 %) Noradrenalin. Dobutamin wurde im Median 1,5 Tage lang benötigt (sw 1-11, maximale Dosis 26µg/kg/min), Dopamin 2 Tage (sw 1-15, max. Dosis 26µg/kg/min) und Noradrenalin 2,5 Tage (sw 1-21, max. Dosis 1,6µg/kg/min).

4.3.4.3 Substitution zellulärer Blutbestandteile

64 Patienten (71,1 %) benötigten Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate und / oder Thrombozytenkonzentrate).

4.3.4.4 Nierenersatztherapie

Bei 9 Patienten (10 %) war die Durchführung einer Nierenersatztherapie notwendig

4.3.4.5 Bestehende Leukopenie

38 Patienten (42,2 %) befanden sich bei Eintritt der zur Verlegung führenden Komplikation in einer Leukopenie. Die mediane Dauer vom Beginn der Leukopenie bis zum Beginn der Komplikation lag bei 10,5 Tagen (sw 1-71 Tage), Die Gesamtdauer der Leukopenie betrug im Median 19,5 Tagen (sw 2-96 Tage). 18 Patienten (20 % von 90 Fällen) mit einer Leukopenie verstarben auf der ITS.

4.3.4.6 G-CSF Gabe

29 Patienten (32,2 %) erhielten G-CSF.

4.3.4.7 Ermittlung prognostischer Scores zu Beginn und im Verlauf der Intensivtherapie

Es erfolgte die Bestimmung der prognostischen Scores APACHE II und SAPS II mit Hilfe der entsprechenden Tabellen (Knaus et al. 1985; Le Gall et al. 1993). Diese wurden am Aufnahmetag und am 7. bzw. bei einem Aufenthalt ≤ 7 Tagen, am letzten Tag des ITS

Aufenthaltes ermittelt. Betrug die Dauer des Aufenthaltes ≤ 2 Tage, so wurden die Scores nur einmal bestimmt.

In 84 der 90 Fälle konnten für den Aufnahmetag auf die Intensivstation die prognostischen Scores APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) und SAPS II (New Simplified Acute Physiology Score) ermittelt werden. In sechs Fällen war eine Berechnung auf Grund von fehlenden Werten nicht möglich. Ein 2. Wert für die Scores am 7. Tag bzw. bei einem Aufenthalt < 7 Tagen, am letzten Tag, konnte in 47 Fällen ermittelt werden (betrug die Dauer des Aufenthaltes ≤ 2 Tage, so wurden die Scores nur einmal bestimmt).

Die Berechnung der Prognostischen Scores ergab folgende Werte:

APACHE II bei Aufnahme Median 25 (sw 2-54; Quartile_{25/75}: 19/37), nach sieben Tagen bzw. am letzten Tag 28 (sw 5-52; Quartile_{25/75}: 16/39).

SAPS II bei Aufnahme 55,5 (sw 13-114; Quartile_{25/75}: 42/83) und an Tag 7 62 (sw 19-120; Quartile_{25/75}: 43/94).

4.3.5 Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und ITS Mortalität in der Gesamtgruppe

Die mediane Aufenthaltsdauer auf der ITS betrug drei Tage (sw 1-48; Quartile_{25/75}: 1/6,25). 39 der 90 Patienten (43,3 %) verstarben auf der Intensivstation.

4.3.6 30 Tage Mortalität, 6 Monate Mortalität und medianes Endpunktüberleben in der Gesamtgruppe

Nach 30 Tagen waren insgesamt 54 der 90 Patienten (60 %) und nach 6 Monaten 63 (70 %) Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben in Monaten betrug sieben Monate (sw 1-48; Quartile_{25/75}: 1/30). 15 Patienten (16,7 %) erlebten den Endpunkt der Nachbeobachtung (01.01.2006). Die Tab. 2 fasst diese Daten zu 4.3.5 und 4.3.6 zusammen.

Tab. 2: ITS Aufenthalt, Mortalität zu unterschiedlichen Zeitpunkten, medianes Gesamtüberleben und Endpunktüberlebende in der Gesamtgruppe

ITS Aufenthaltsdauer	3 Tage (median)
ITS Mortalität	39 Patienten (43,3 %) → 51 Patienten überlebt
30 Tage Mortalität	54 Patienten (60 %) → 36 Patienten überlebt
6 Monate Mortalität	63 Patienten (70 %) → 27 Patienten überlebt
Gesamtüberleben	7 Monate (median)
Endpunktüberlebende	15 Patienten (16,7 %)

4.4 Gruppenbildung nach zeitlicher Latenz zur intensivtherapeutischen Intervention: „früh verlegte“ und „spät verlegte“ Patienten

Die Latenz zwischen Beginn des intensivtherapiepflichtigen Ereignisses und Verlegung auf die Intensivstation in Stunden wurde ermittelt (siehe auch 4.3.3). Bestanden die Symptome die zur Verlegung führten bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus, so wurde der Aufnahmezeitpunkt als Beginn der Komplikation gewertet. Es folgte die Berechnung des Medians. Dieser lag bei 14 Stunden. Bei 45 der 90 Fälle erfolgte die Verlegung innerhalb dieser Zeit: Gruppe „früh verlegt“, bei den anderen 45 Fällen war die Latenz bis zur Verlegung größer: Gruppe „spät verlegt“. Die Abb. 4 zeigt die Verteilung der Latenz vom Symptombeginn bis zur Verlegung mit Benennung von Median und Mittelwert einschließlich der Standardabweichung.

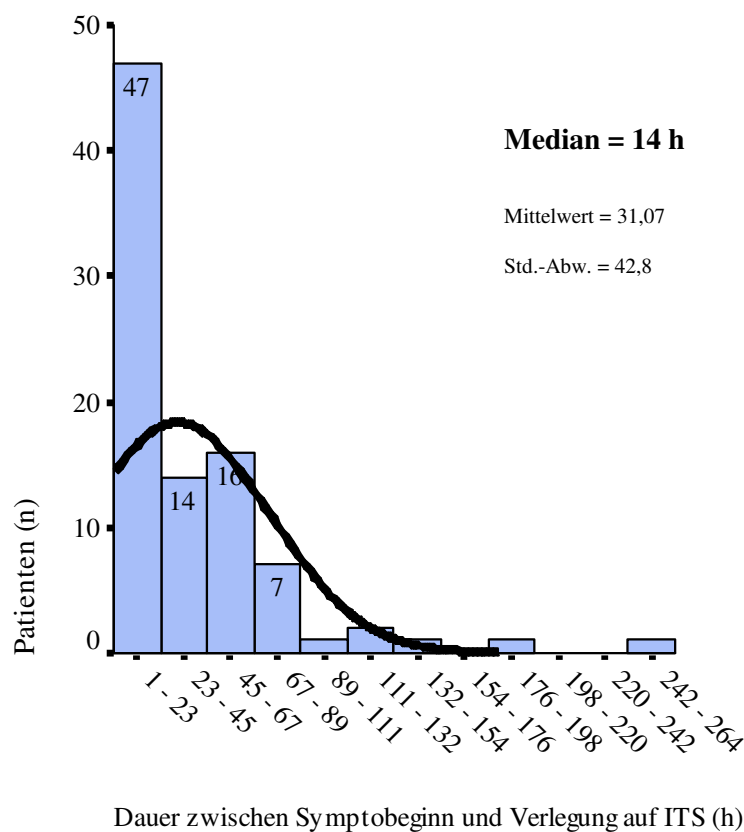


Abb. 4: Histogramm zur Verteilung der Zeiten zwischen Beginn der Komplikation und Verlegung auf die Intensivstation (Medianwertbestimmung gemäß SPSS)

4.5 Patientenmerkmale nach Gruppenzugehörigkeit „früh verlegt“ und „spät verlegt“

4.5.1 Vorbestehende Merkmale

4.5.1.1 Diagnosen der malignen Grunderkrankung

In der Gruppe „früh verlegt“ (n = 45) waren 22 Patienten (48,9 %) der „Leukämiegruppe“, 17 (37,8 %) der „Lymphomgruppe“ und 6 (13,3 %) der Gruppe „solide Tumoren“ zuzuordnen.

In der Gruppe „spät verlegt“ (n = 45) betrugen diese Zahlen 20 (44,4 %) für die „Leukämiegruppe“, 19 Patienten (42,2 %) für die „Lymphomgruppe“ und ebenfalls 6 (13,3 %) für die Gruppe „solide Tumoren“ (Abb. 5).

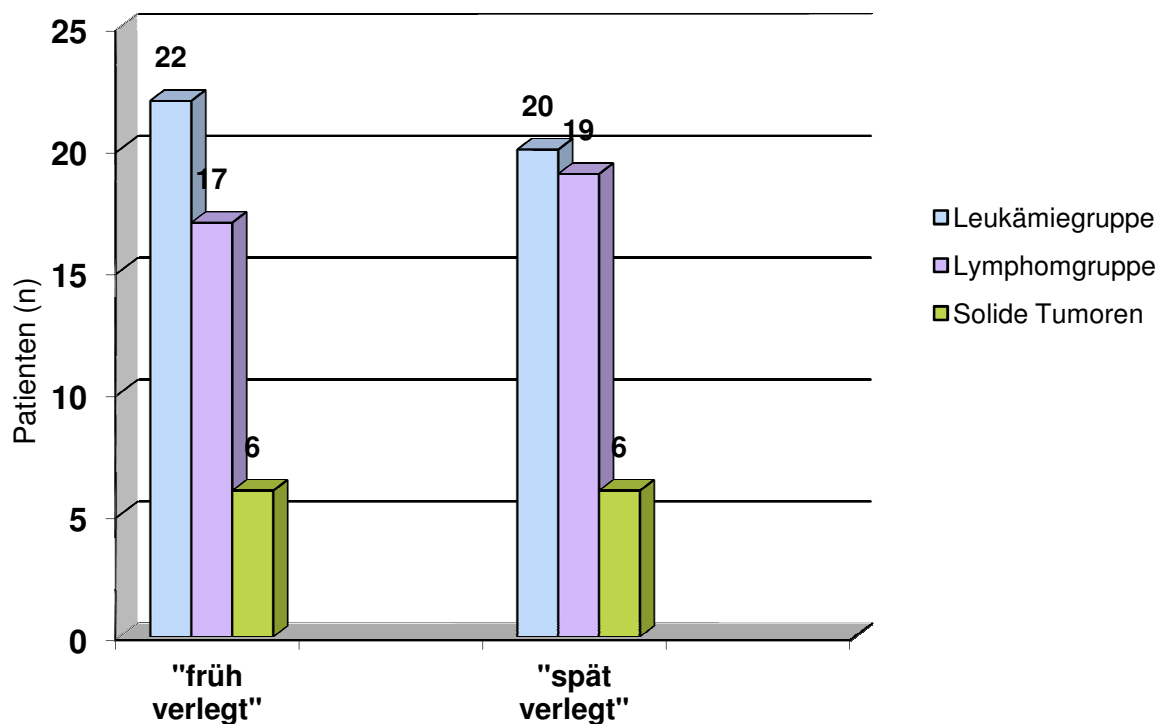


Abb. 5: Stärke der Diagnosegruppen (n) bei „früh verlegten“ und „spät verlegten“ Patienten

4.5.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das mediane Alter in der Gruppe der „früh verlegten“ Patienten betrug 64 Jahre (Mittelwert: 61,7). 24 Patienten (53,3 %) waren weiblich und 21 männlich (46,7 %).

In der Gruppe „spät verlegt“ betrug das mediane Alter 58 Jahre (Mittelwert: 56,7). Hier waren 20 Patienten (44,4 %) weiblich und 25 männlich (55,6 %).

4.5.1.3 Grunderkrankungsbezogene Therapie

In der Gruppe „früh verlegt“ hatten 29 Patienten (64,4 %) bereits vor dem stationären Aufenthalt mit intensivtherapiepflichtiger Komplikation eine antineoplastische Therapie erhalten. Bei 16 Patienten (35,6 %) war die Erkrankung neu diagnostiziert worden. Unmittelbar vor Eintreten des intensivtherapiepflichtigen Ereignisses erhielten 22 Patienten (48,9 %) der Gruppe „früh verlegt“ eine Chemotherapie. 23 Patienten (51 %) hatten vor Verlegung auf die Intensivstation keine antineoplastische Therapie erhalten. Im Median manifestierte sich die Komplikation am Tag 6 nach Therapiebeginn.

In der Gruppe „spät verlegt“ betrug die Zahl der Patienten mit antineoplastischer Therapie im Zeitraum vor dem Aufenthalt mit der intensivpflichtigen Komplikation 34 (75,6 %). 11 Patienten (24,4 %) dieser Gruppe waren neu diagnostiziert. Unmittelbar vor Eintreten der Komplikation erhielten hier 28 Patienten (62,2 %) eine Chemotherapie und 3 Patienten (6,7 %) wurden nach Stammzelltransplantation verlegt. Die übrigen 14 Patienten (31,1 %) der Gruppe hatten vor Verlegung auf die ITS keine antineoplastische Therapie erhalten. Im Median trat in dieser Gruppe die Komplikation am 9. Tag nach Therapiebeginn ein.

4.5.1.4 Durchführung einer Antibiotikatherapie

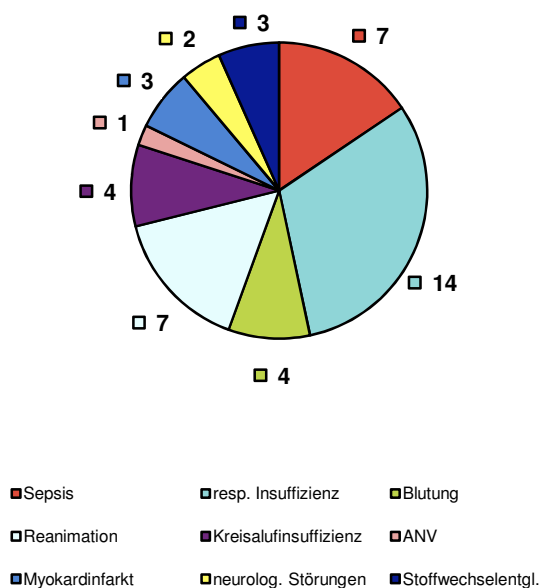
Eine Antibiotikatherapie (sowohl prophylaktisch als auch bei nachgewiesener oder Verdacht auf eine Infektion) wurde in der Gruppe „früh verlegt“ bei 32 Patienten (71,1 %) und in der Gruppe „spät verlegt“ bei 37 Patienten (82,2 %) durchgeführt.

4.5.2 Art der intensivtherapiepflichtigen Ereignisse

Die folgende Übersicht und Abb. 6 stellen die Häufigkeiten der intensivtherapiepflichtigen Ereignisse in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ dar.

„früh verlegt“:

7 x Sepsis (15,6 %),
14 x respiratorische Insuffizienz (31,1 %),
4 x Blutung (8,9 %),
7 x Reanimation (15,6 %),
4 x Kreislaufinsuffizienz (8,9 %),
3 x Akuter Myokardinfarkt (6,7 %),
1 x Akutes Nierenversagen (ANV, 2,2 %),
2 x neurologische Störungen (4,4 %),
3 x Stoffwechselentgleisung (6,7 %)



„spät verlegt“:

15 x Sepsis (33,3 %),
21 x respiratorische Insuffizienz (46,7 %),
1 x Blutung (2,2 %),
2 x Kreislaufinsuffizienz (4,4 %),
1 x postoperative Überwachung (2,2 %),
1 x Akuter Myokardinfarkt (2,2 %),
1 x Akutes Nierenversagen (2,2 %),
1 x neurologische Störungen (2,2 %),
2 x Stoffwechselentgleisung (4,4 %)

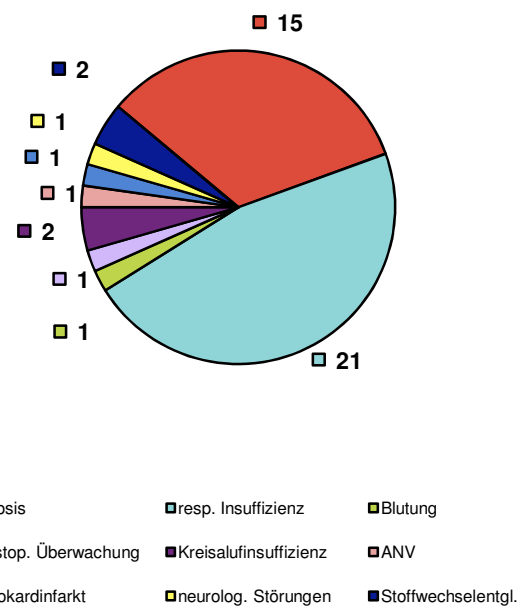


Abb. 6: Verteilung der zur Verlegung führenden Komplikation in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“

4.5.3 Häufigkeiten von Einzelmerkmalen der Intensivtherapie in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“

4.5.3.1 Invasive Beatmung

Eine invasive Beatmung benötigten 20 Patienten (44,4 %) der Gruppe „früh verlegt“, während es in der Gruppe „spät verlegt“ 26 Patienten (57,8 %) waren. Die mediane Beatmungszeit lag in der Gruppe „früh verlegt“ bei 37 h (sw 1-770; Quartile_{25/75}: 2/238,25) und in der Gruppe „spät verlegt“ betrug sie 74 h (sw 2-371; Quartile_{25/75}: 25/174). Vier Patienten (8,9 %) wurden tracheotomiert, sie gehörten zur Gruppe „früh verlegt“.

4.5.3.2 Katecholamingabe

Vasopressorische Medikamente wurden in der Gruppe „früh verlegt“ von 20 Patienten (44,4 %) benötigt. Tab. 3 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen Katecholamine, maximale Anwendungsdauer und maximale Dosis.

Tab. 3: Katecholaminanwendungen in der Gruppe „früh verlegt“ (n = 45)

	Anzahl Patienten	max. Dauer	max. Dosis
Dobutamin	12 (26,7 %)	11 Tage	26µg/kg/min
Dopamin	10 (22,2 %)	15 Tage	26µg/kg/min
Noradrenalin	18 (40 %)	21 Tage	1,32µg/kg/min

In der Gruppe „spät verlegt“ erhielten 31 Patienten (68,9 %) Katecholamine. Die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen Katecholamine sowie maximale Anwendungsdauer und maximale Dosis sind in der Tab. 4 zusammengefasst

Tab. 4: Katecholaminanwendungen in der Gruppe „spät verlegt“ (n = 45)

	Anzahl Patienten	max. Dauer	max. Dosis
Dobutamin	12 (26,7 %)	3 Tage	17,9µg/kg/min
Dopamin	14 (31,1 %)	8 Tage	23µg/kg/min
Noradrenalin	28 (62,2 %)	17 Tage	1,6µg/kg/min

4.5.3.3 Substitution zellulärer Blutbestandteile

28 Patienten (62,2 %) der Gruppe „früh verlegt“ und 36 Patienten (80 %) der Gruppe „spät verlegt“ benötigten Transfusionen.

4.5.3.4 Nierenersatztherapie

2 Patienten (4,4 % von 45 Fällen) der Gruppe „früh verlegt“ mussten dialysiert werden, in der Gruppe „spät verlegt“ waren es 7 Patienten (15,6 % von 45 Fällen).

4.5.3.5 Bestehende Leukopenie

In der Gruppe „früh verlegt“ waren zum Zeitpunkt des Beginns der intensivtherapiepflichtigen Komplikation 13 Patienten (28,9 %) leukopen. 3 von ihnen verstarben auf der ITS (23,1 % ausgehend von 13 leukopenen Patienten). Die mediane Dauer der Leukopenie

bei Beginn der zur Verlegung führenden Komplikation betrug 12 Tage. Die Gesamtdauer der Leukopenie in dieser Gruppe umfasste im Median 24 Tage (sw 2-96; Quartile_{25/75}: 3/45,5). Während dessen waren in der Gruppe „spät verlegt“ 25 Patienten (55,6 %) zum Zeitpunkt des Symptombeginns leukopen. 15 von ihnen verstarben auf der ITS (62,5 % ausgehend von 25 leukopenen Patienten). Im Median begann die Komplikation am 7. Tag der Leukopenie. Die Gesamtdauer der Leukopenie betrug in dieser Gruppe im Median 18 Tage (sw 2-78; Quartile_{25/75}: 9,5/33).

4.5.3.6 G-CSF Gabe

In der Gruppe „früh verlegt“ erhielten 10 Patienten (22,2 %) G-CSF, während es in der Gruppe „spät verlegt“ 19 Patienten (42,2 %) waren.

4.5.3.7 Ermittlung prognostischer Scores zu Beginn und im Verlauf der Intensivtherapie

Die Bestimmung der prognostischen Scores APACHE II und SAPS II ergab in den einzelnen Gruppen die in den beiden Tab. 5 und 6 dargestellten Ergebnisse (angegeben werden die medianen Werte):

Tab. 5: Prognostische Scores der Gruppe „früh verlegt“

	APACHE II (Quartile_{25/75})	SAPS II (Quartile_{25/75})
bei Aufnahme	24 (20/35)	54 (43/79)
am 7. Tag (bzw. letzter Tag)	23 (14/33)	48 (43/73)

Tab. 6: Prognostische Scores der Gruppe „spät verlegt“

	APACHE II (Quartile_{25/75})	SAPS II (Quartile_{25/75})
bei Aufnahme	26 (19/39)	56 (39/84)
am 7. Tag (bzw. letzter Tag)	30 (17/41)	73 (40/101)

4.5.4 Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und ITS Mortalität in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“

Die mediane Aufenthaltsdauer der Gruppe „früh verlegt“ betrug 2 Tage (sw 1-48; Quartile_{25/75}: 1/4,5). 15 Patienten (33,3 %) verstarben auf ITS. Im Gegensatz dazu lag die mediane Aufenthaltsdauer in der Gruppe „spät verlegt“ bei 4 Tagen (sw 1-23; Quartile_{25/75}: 2/8). Hier verstarben 21 Patienten (53,3 %) auf der Intensivstation.

4.5.5 30 Tage Mortalität, 6 Monate Mortalität und medianes Endpunktüberleben in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“

In der Gruppe „früh verlegt“ waren nach 30 Tagen 26 Patienten (57,8 %) verstorben und nach 6 Monaten insgesamt 33 Patienten (73,3 %). Das Gesamtüberleben in Monaten betrug in dieser Gruppe im Median 5 Monate (sw 1-47; Quartile_{25/75}: 1/27). 9 Patienten (20 %) erlebten den Endpunkt der Nachbeobachtung (siehe Tab. 7). In der Gruppe „spät verlegt“ betrug die Zahl der verstorbenen Patienten nach 30 Tagen 28 (62,2 %) und nach 6 Monaten waren in dieser Gruppe insgesamt 30 Patienten (66,7 %) Patienten verstorben. Das Gesamtüberleben in Monaten betrug im Median 13 Monate (sw 1-48; Quartile_{25/75}: 2,5/36,5). 6 Patienten (13,3%) erlebten den Endpunkt der Nachbeobachtung. Tab. 8 fasst diese Daten zusammen.

Tab. 7: ITS Aufenthalt, Mortalität zu unterschiedlichen Zeitpunkten, medianes Gesamtüberleben und Endpunktüberlebende in der Gruppe „früh verlegt“

ITS Aufenthaltsdauer	2 Tage (median)
ITS Mortalität	15 Patienten (33,3 %) → 30 Patienten überlebt
30 Tage Mortalität	26 Patienten (57,8 %) → 19 Patienten überlebt
6 Monate Mortalität	33 Patienten (73,3 %) → 12 Patienten überlebt
Gesamtüberleben	5 Monate (median)
Endpunktüberlebende	9 Patienten (20 %)

Tab. 8: ITS Aufenthalt, Mortalität zu unterschiedlichen Zeitpunkten, medianes Gesamtüberleben und Endpunktüberlebende in der „spät verlegt“

ITS Aufenthaltsdauer	4 Tage (median)
ITS Mortalität	24 Patienten (53,3%) → 21 Patienten überlebt
30 Tage Mortalität	28 Patienten (62,2%) → 17 Patienten überlebt
6 Monate Mortalität	30 Patienten (66,7%) → 15 Patienten überlebt
Gesamtüberleben	13 Monate (median)
Endpunktüberlebende	6 Patienten (13,3%)

4.6 Merkmale der Gesamtgruppe sowie der Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ im Überblick

Eine Merkmalsübersicht für die Gesamtgruppe und die beiden Teilgruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ ist in Tab. 9 dargestellt. Häufigkeiten werden in Zahlen und (Prozent) angegeben. Die Merkmale Alter, Scores, ITS Aufenthaltsdauer, und Gesamtüberleben sind durch den Median und (die Quartile 25 und 75) beschrieben.

Tab. 9: Merkmalsübersicht Gesamtgruppe und Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“

Gruppe	Gesamt n (%) bzw. Median (Quartile 25/75))	„Früh“	„Spät“
Fallzahl	90	45	45
Alter	60 (52/70)	64 (53/71)	58 (50/62)
Geschlecht			
Weiblich	44 (48,9)	24 (53,3)	20 (44,4)
Männlich	46 (51,1)	21 (46,7)	25 (55,6)
Grunderkrankung			
Leukämie	42 (46,7)	22 (52,4)	20 (47,6)
AML	36 (40)	19 (42,2)	17 (37,8)
CML	2 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)
ALL	3 (3,3)	1 (2,2)	2 (4,4)
MDS	1 (1,1)	1 (2,2)	/
Lymphom	36 (40)	17 (47,2)	19 (52,8)
NHL (B-/T-Zell)	22 (24,4)	10 (22,2)	12 (26,7)
Morbus Hodgkin	4 (4,4)	2 (4,4)	2 (4,4)
Plasmozytom	6 (6,7)	1 (2,2)	5 (11,1)
Plasmazellenleukämie	1 (1,1)	1 (2,2)	/
CLL	3 (3,3)	3 (6,7)	/
Solider Tumor	12 (13,3)	6 (13,3)	6 (13,3)
Sarkom	3 (3,3)	2 (4,4)	1 (2,2)
Hodenkarzinom	2 (2,2)	/	2 (4,4)
Mammakarzinom	1 (1,1)	/	1 (2,2)
Hepatozelluläres Karzinom	1 (1,1)	1 (2,2)	/
Bronchialkarzinom	1 (1,1)	1 (2,2)	/
Zökumkarzinom	1 (1,1)	/	1 (2,2)
Kolonkarzinom	1 (1,1)	1 (2,2)	/
Zervixkarzinom	1 (1,1)	1 (2,2)	/
Meningeom	1 (1,1)	/	1 (2,2)
Komplikation			
Sepsis	22 (24,4)	7 (15,6)	15 (33,3)
Respiratorische Insuffizienz	35 (38,9)	14 (31,1)	21 (46,7)
Blutung	5 (5,6)	4 (8,9)	1 (2,2)
Reanimation	7 (7,8)	7 (15,6)	/
Kreislaufinsuffizienz	6 (6,7)	4 (8,9)	2 (4,4)
Akuter Myokardinfarkt	4 (4,4)	3 (6,7)	1 (2,2)
ANV	2 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)
Krampfanfälle/ Koma	2 (2,2)	2 (4,4)	/
Durchgangssyndrom	1 (1,1)	/	1 (2,2)
Stoffwechselentgleisung	5 (5,6)	3 (6,7)	2 (4,4)
Post op Überwachung	1 (1,1)	/	1 (2,2)
Therapie unmittelbar vor Komplikation			
Chemotherapie	50 (55,6)	22 (48,9)	28 (62,2)
Transplantation	3 (3,3)	/	3 (6,7)
Keine Therapie	37 (41,1)	23 (51,1)	14 (31,1)
Antibiotikagabe vor ITS	69 (76,7)	32 (71,1)	37 (82,2)
Leukopenie	38 (42,2)	13 (28,9)	25 (55,6)
GCSF	29 (32,2)	10 (22,2)	19 (42,2)
Prognostische Scores			
APACHE II bei Aufnahme	25 (19/37)	24 (20/35)	26 (19/39)
APACHE II nach 7 Tagen	28 (16/39)	23 (14/33)	30 (17/41)
SAPS II bei Aufnahme	55,50 (42/83)	54 (43/79)	56 (39/84)
SAPS II nach 7 Tagen	62 (43/94)	48 (43/73)	73 (40/101)
Beatmung invasiv	46 (51,1)	20 (44,4)	26 (57,8)
Tracheotomie	4 (4,4)	4 (8,9)	/
Katecholamine	51 (56,7)	20 (44,4)	31 (68,9)
Dobutamin	24 (26,7)	12 (26,7)	12 (26,7)
Dopamin	24 (26,7)	10 (22,2)	14 (31,1)
Noradrenalin	46 (51,1)	18 (40)	28 (62,2)
Nierenersatztherapie	9 (10,0)	2 (4,4)	7 (15,6)
ITS Aufenthalt in Tagen	3 (1/6,25)	2 (1/4,5)	4 (2/8)
ITS Überleben	51 (56,7)	30 (66,7)	21 (46,7)
30-Tage Überleben	36 (40)	19 (42,2)	17 (37,8)
6-Monate Überleben	27 (30)	12 (26,7)	15 (33,3)
Gesamtüberleben	7 (1/30)	5 (1/27)	13 (2,5/36,5)
Endpunkt-Überlebende	15 (16,7)	9 (20)	6 (13,3)

4.7 Statistische Prüfverfahren

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des SPSS 14 (SPSS Inc., 233 Wacker Drive, Chicago, IL 60606).

Zur Beschreibung des Patientengutes wurden Häufigkeits- und Kreuztabellen verwendet. Die Ergebnisse wurden in Absolutzahlen und in Prozentwerten angegeben. Qualitative Merkmale wurden mit Hilfe des Medians und des 25 % und 75 % Quartils ausgedrückt, ebenso wie die Prognostischen Scores.

Der Chi-Quadrat Test wurde verwendet um Beziehungen zwischen Einzelmerkmalen (Geschlecht, Diagnosegruppe, Komplikationsart, „früh-“, vs. „spät verlegt“, Beatmung, Leukopenie, Therapie, Beatmung, Katecholaminanwendung, Dialyse, G-CSF, Prognostische Scores) und der ITS Mortalität zu prüfen.

Das Signifikanzniveau α wurde bei 5 % ($p \leq 0,05$) festgelegt. Werten zwischen $p > 0,05$ und $p < 0,1$ wurde eine Aussage als Trend zugeordnet.

Durch eine binär logistischen Regressionsanalyse konnten multifaktorielle Einflüsse auf die Zielgröße ITS Mortalität (30 Tage-, 6 Monate Mortalität) ermittelt werden. Hierzu war es notwendig mehrere Analysen durchzuführen. Verschiedene Einzelfaktoren mit signifikantem Einfluss bzw. Einfluss als Trend wurden jeweils kombiniert und das Bestimmtheitsmaß (Nagelkerkes-R-Quadrat) notiert.

Zur Analyse des Langzeitüberlebens wurden verschiedene Kaplan-Meier Analysen in Kombination mit dem Log-Rang Test durchgeführt. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analysen wurde untersucht welche Faktoren einen statistisch nachgewiesenen Einfluss auf das Langzeitüberleben haben.

Die Beatmungszeiten der beiden Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ wurden mit Hilfe des Mann-Whitney Test auf signifikanten Unterschied überprüft.

Der Mann-Whitney Test und der Wilcoxon Test wurden genutzt um den Zusammenhang zwischen den Scoresystemem APACHE II und SAPS II mit dem Verlegungszeitpunkt und der ITS Mortalität zu verdeutlichen. Graphisch wurden die Ergebnisse in Boxplots und Säulengraphiken dargestellt. Lineare Korrelationen konnten mit dem Korrelationskoeffizient nach Pearson belegt werden.

5. Ergebnisse

5.1 ITS Mortalität in der Gesamtgruppe der Patienten in Bezug auf den Verlegungszeitpunkt

Mit Hilfe von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat Test wurde die Beziehung zwischen dem Verlegungszeitpunkt und der ITS Mortalität untersucht. Die ITS Mortalität war in der Gruppe „früh verlegt“ niedriger. Dieser Zusammenhang war nicht signifikant, ist jedoch mit $p < 0,1$ als Trend erkennbar (Tab. 10).

Tab. 10: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität

	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Früh verlegt	30 (66,7 %)	15 (33,3 %)	45 (100 %)
Spät verlegt	21 (46,7 %)	24 (53,3 %)	45 (100 %)
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,088$

5.2 ITS Mortalität in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ in Bezug auf ausgewählte Merkmale der Intensivtherapie

5.2.1 Invasive Beatmung

In der Gruppe „früh verlegt“ benötigten 20 Patienten (44,4 % von 45 Patienten) eine invasive Beatmung, 12 (60 % ausgehend von 20 beatmeten Patienten) verstarben. Die mediane Beatmungszeit betrug 37 Stunden (sw 1-770; Quartile_{25/75}: 2/238,25). In der Gruppe „spät verlegt“ wurden 26 Patienten (57,8 % von 45 Patienten) invasiv beatmet, 19 (73,1 % ausgehend von 26 beatmeten Patienten) verstarben. Die mediane Beatmungszeit lag hier bei 74 Stunden (sw 2-371; Quartile_{25/75}: 25/174).

Der Häufigkeitsunterschied der Variablen Beatmung in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ war statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und Beatmung

	Früh verlegt	Spät verlegt	Gesamt
invasiv beatmet	20 (44,4 %)	26 (57,8 %)	46 (51,1 %)
nicht invasiv / keine Beatmung	25 (55,6 %)	19 (42,2 %)	44 (48,9 %)
	45 (100 %)	45 (100 %)	90 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,292$

In den Tab. 12 und 13 werden die Häufigkeiten der invasiven Beatmung in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ in Beziehung zur ITS Mortalität gesetzt. Sowohl in der Gruppe „früh verlegt“ als auch in der Gruppe „spät verlegt“ war bei invasiver Beatmung eine signifikant höhere ITS Mortalität zu verzeichnen.

Tab. 12: Beziehung zwischen Beatmung und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)

Früh	ITS Überleben	ITS verstorben	Gesamt
invasiv beatmet	8 (40 %)	12 (60 %)	20 (100 %)
nicht invasiv beatmet / keine Beatmung	22 (88 %)	3 (12 %)	25 (100 %)
	30 (66,7 %)	15 (33,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,001$

Tab. 13: Beziehung zwischen Beatmung und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)

Spät	ITS Überleben	ITS verstorben	Gesamt
invasiv beatmet	7 (26,9 %)	19 (73,1 %)	26 (100 %)
nicht invasiv beatmet/ keine Beatmung	14 (73,7 %)	5 (26,3 %)	19 (100 %)
	21 (46,7 %)	24 (53,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,003$

Die Beatmungszeiten wurden mit Hilfe des Mann-Whitney Test auf signifikanten Unterschied untersucht. Obwohl der Test zeigen konnte, dass die Beatmungszeiten in der Gruppe „früh verlegt“ kürzer waren (mittlere Rangsumme „früh verlegt“ 20,83 vs. 25,56 in der Gruppe „spät verlegt“) konnte dieser Unterschied statistisch nicht bestätigt werden (2-seitige Signifikanz $p = 0,240$).

5.2.2 Katecholaminanwendung

Eine den Kreislauf unterstützende Therapie war in beiden Gruppen notwendig. 20 Patienten (44,4 %) der Gruppe „früh verlegt“ benötigten Katecholamine, in der Gruppe „spät verlegt“ waren es 31 (68,9 %). Dieser Unterschied war signifikant (Tab. 14).

Tab. 14: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und Katecholaminanwendung

	Früh verlegt	Spät verlegt	Gesamt
Katecholamine ja	20 (44,4 %)	31 (68,9 %)	51 (56,7 %)
Katecholamine nein	25 (55,6 %)	14 (31,1 %)	39 (43,3 %)
	45 (100 %)	45 (100 %)	90 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,033$

Die Beziehung zwischen Katecholamingabe und die ITS Mortalität war sowohl bei den „früh verlegten“ als auch bei den „spät verlegten“ Patienten signifikant (Tab. 15 und 16).

Tab. 15: Beziehung zwischen Katecholaminanwendung und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)

Früh	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Katecholamine ja	9 (45 %)	11 (55 %)	20 (100 %)
Katecholamine nein	21 (84 %)	4 (16 %)	25 (100 %)
	30 (66,7 %)	15 (33,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,010$

Tab. 16: Beziehung zwischen Katecholaminanwendung und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)

Spät	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Katecholamine ja	8 (25,8 %)	23 (74,2 %)	31 (100 %)
Katecholamine nein	13 (92,8 %)	1 (7,2 %)	14 (100 %)
	21 (46,7 %)	24 (53,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p < 0,001$

5.2.3 Substitution zellulärer Blutbestandteile

Insgesamt erhielten 64 Patienten (71,1 %) Transfusionen. In der Gruppe „früh verlegt“ betraf dies 28 Patienten (62,2 % ausgehend von 45 Patienten), in der Gruppe „spät verlegt“ 36 (80 % ausgehend von 45 Patienten). Dieser Häufigkeitsunterschied war statistisch nicht signifikant (Tab. 17).

Tab. 17: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und Transfusionsbedarf

	„Früh Verlegte“	„Spät Verlegte“	Gesamt
Transfusion ja	28 (62,2 %)	36 (80 %)	64 (71,1 %)
Transfusion nein	17 (37,8 %)	9 (20 %)	26 (28,9 %)
	45 (100 %)	45 (100 %)	90 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,103$

Die Substitution zellulärer Blutbestandteile war in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant mit der ITS Mortalität verknüpft (Tab. 18 und 19)

Tab. 18: Beziehung zwischen Transfusionsbedarf und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)

Früh	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Transfusion ja	19 (67,9 %)	9 (32,1 %)	28 (100 %)
Transfusion nein	11 (64,7 %)	6 (35,3 %)	17 (100 %)
	30 (66,7 %)	15 (33,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 1,0$

Tab. 19: Beziehung zwischen Transfusionsbedarf und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)

Spät	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Transfusion ja	15 (41,7 %)	21 (58,3 %)	36 (100 %)
Transfusion nein	6 (66,7 %)	3 (33,3 %)	9 (100 %)
	21 (46,7 %)	24 (53,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,267$

5.2.4 Nierenersatztherapie

9 Patienten (10 %) wurden während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation dialysiert. 2 gehörten zur Gruppe „früh verlegt“ (4,4 % von 45 Patienten), 7 zur Gruppe „spät verlegt“ (15,5 % von 45). Der Häufigkeitsunterschied der Dialyseanwendung in den Gruppen war nicht signifikant (siehe Tab. 20). Mathematisch gesicherte Beziehungen der Nierenersatztherapie zur ITS Mortalität bestanden nicht (Tab. 21 und 22.).

Tab. 20: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie

	Früh verlegt	Spät verlegt	Gesamt
Dialyse ja	2 (4,4 %)	7 (15,5 %)	9 (10 %)
Dialyse nein	43 (95,6 %)	38 (84,5 %)	82 (90 %)
	45 (100 %)	45 (100 %)	90 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,157$

Tab. 21: Beziehung zwischen Nierenersatztherapie und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)

Früh	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Dialyse ja	1 (50 %)	1 (50 %)	2 (100 %)
Dialyse ein	29 (67,4 %)	14 (32,6 %)	43 (100 %)
	30 (66,7 %)	15 (33,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 1,0$

Tab. 22: Beziehung zwischen Nierenersatztherapie und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)

Spät	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Dialyse ja	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	7 (100 %)
Dialyse nein	19 (50 %)	19 (50 %)	38 (100 %)
	21 (46,7 %)	24 (53,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,422$

Aus der Gruppe „früh verlegt“ verstarb einer der dialysierten Patienten (50 % von 2 Patienten). In der Gruppe „spät verlegt“ waren es 5 (71,4 % von 7 Patienten).

5.2.5 Bestehende Leukopenie

Bei 38 Patienten (42,2 % von 90 Fällen) bestand zum Manifestationszeitpunkt der Komplikation eine Leukopenie. 13 von ihnen wurden früh verlegt und 25 spät. Dieser Häufigkeitsunterschied war statistisch signifikant. Beziehungen zur ITS Mortalität ergaben sich nicht. Tab. 23, 24 und 25 fassen die Daten zusammen:

Tab. 23: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und Leukopenie

	Früh verlegt	Spät verlegt	Gesamt
Leukopenie ja	13 (34,2 %)	25 (65,8 %)	38 (42,2 %)
Leukopenie nein	32 (71,1 %)	20 (44, %)	52 (57,8 %)
	45 (100 %)	45 (100 %)	90 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,018$

Tab. 24: Beziehung zwischen Leukopenie und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)

Früh	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Leukopenie ja	10 (76,9 %)	3 (23,1 %)	13 (100 %)
Leukopenie nein	20 (62,5 %)	12 (37,5 %)	32 (100 %)
	30 (66,7 %)	15 (33,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,492$

Tab. 25: Beziehung zwischen Leukopenie und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)

Spät	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Leukopenie ja	10 (40 %)	15 (60 %)	25 (100 %)
Leukopenie nein	11 (55 %)	9 (45 %)	20 (100 %)
	21 (46,7 %)	24 (53,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,377$

5.2.6 G-CSF Gabe

Bei Verlegung auf die Intensivstation waren 38 Patienten leukopen (siehe 5.2.5). Bei 24 von ihnen war G-CSF bereits auf der peripheren Station eingesetzt worden. 5 weiteren Patienten wurde die Medikation auf der Intensivstation um G-CSF ergänzt. Insgesamt erhielten 29 Patienten G-CSF.

Die G-CSF Anwendung war in der Gruppe „spät verlegt“ im Trend häufiger (Tab. 26). Beziehungen zwischen G-CSF Gabe und ITS Mortalität ergaben sich in den beiden Verlegungsgruppen nicht (Tab. 27 und 28).

Tab. 26: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und G-CSF Bedarf

	Früh verlegt	Spät verlegt	Gesamt
G-CSF ja	10 (22,2 %)	19 (42,2 %)	29 (32,2 %)
G-CSF nein	35 (77,8 %)	26 (57,8 %)	61 (67,8 %)
	45 (100 %)	45 (100 %)	90 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,070$

Tab. 27: Beziehung zwischen G-CSF Bedarf und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)

Früh	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
G-CSF ja	7 (70 %)	3 (30 %)	10 (100 %)
G-CSF nein	23 (65,7 %)	12 (34,3 %)	35 (100 %)
	30 (66,7 %)	15 (33,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 1,0$

Tab. 28: Beziehung zwischen G-CSF Bedarf und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)

Spät	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
G-CSF ja	6 (31,6 %)	13 (68,4 %)	19 (100 %)
G-CSF nein	15 (57,7 %)	11 (42,3 %)	26 (100 %)
	21 (46,7 %)	24 (53,3 %)	45 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,131$

5.3 ITS Mortalität in Subgruppen nach Vorhandensein eines bestimmten Merkmals der Intensivtherapie in Bezug auf den Verlegungszeitpunkt

5.3.1 Invasive Beatmung

Bei ausschließlicher Betrachtung aller Patienten mit invasiver Beatmung war die ITS Mortalität in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ nicht unterschiedlich (siehe Tab. 29)

Tab. 29: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei beatmeten Patienten

	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Früh verlegt	8 (40 %)	12 (60 %)	20 (100 %)
Spät verlegt	7 (26,9 %)	19 (73,1 %)	26 (100 %)
	15 (32,6 %)	31 (67,4 %)	46 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,527$

5.3.2 Katecholamingabe

Bei Patienten mit Katecholaminbedarf war der Verlegungszeitpunkt kein differenzierender Faktor der ITS Mortalität (Tab. 30)

Tab. 30: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei katecholaminpflichtigen Patienten

	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Früh verlegt	9 (45 %)	11 (55 %)	20 (100 %)
Spät verlegt	8 (25,8 %)	23 (74,2 %)	31 (100 %)
	17 (33,3 %)	34 (66,7 %)	51 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,225$

5.3.3 Substitution zellulärer Blutbestandteile

Bei Patienten mit bestehender Notwendigkeit zur Substitution zellulärer Blutbestandteile war die Zugehörigkeit zur Gruppe „spät verlegt“ mit einer signifikant höheren ITS Mortalität verbunden (Tab. 31)

Tab. 31: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei transfusionspflichtigen Patienten

	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Früh verlegt	19 (67,9 %)	9 (32,1 %)	28 (100 %)
Spät Verlegt	15 (41,7 %)	21 (58,3 %)	36 (100 %)
	34 (53,1 %)	30 (46,9 %)	64 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,046$

5.3.4 Nierenersatztherapie

Der Verlegungszeitpunkt war bei Patienten mit Nierenersatztherapie ohne Bezug zur ITS Mortalität (Tab. 32)

Tab. 32: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei dialysepflichtigen Patienten

	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Früh verlegt	1 (50 %)	1 (50 %)	2 (100 %)
Spät Verlegt	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	7 (100 %)
	3 (33,3 %)	6 (66,7 %)	9 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 1,0$

5.3.5 Bestehende Leukopenie

Patienten mit einer bestehenden Leukopenie hatten bei Zugehörigkeit zur Gruppe „spät verlegt“ eine signifikant höhere ITS Mortalität (Tab. 33)

Tab. 33: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei leukopenen Patienten

	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Früh verlegt	10 (76,9 %)	3 (23,1 %)	13 (100 %)
Spät verlegt	10 (40 %)	15 (60 %)	25 (100 %)
	20 (52,6 %)	18 (47,8 %)	38 (100 %)

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,043$

5.3.6 G-CSF Gabe

Neben den 24 Patienten die schon bei Aufnahme auf die ITS G-CSF erhielten, bekamen während des ITS Aufenthaltes 5 weitere Patienten G-CSF. Bei Zuordnung dieser 29 Patienten zu den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ zeigte sich, dass die G-CSF Gabe bei spät verlegten Patienten mit im Trend einer höheren ITS Mortalität verbunden war (Tab. 34).

Tab. 34: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei Patienten mit G-CSF Gabe

	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Früh verlegt	7 (70 %)	3 (30 %)	10 (100 %)
Spät verlegt	6 (31,6 %)	13 (68,4 %)	19 (100 %)
	13 (44,8 %)	16 (55,2 %)	29 (100 %)

*Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: **$p = 0,064$***

5.4 Vergleich der prognostischen Scores in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“

Für insgesamt 84 Fälle konnten am Aufnahmetag auf ITS Werte für die prognostischen Scores APACHE II und SAPS II erhoben werden. Die Berechnung eines zweiten Wertes für die einzelnen Scores war in 47 Fällen möglich. Summarisch ergaben sich für die Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ sowie für die Gesamtgruppe die in der Tab. 35 dargestellten Medianwerte und Quartile^{25/75}.

Tab. 35: Prognostische Scores (Medianwert und Quartile 25/75) in den Verlegungsgruppen („früh“, „spät“)

	Früh verlegt	Spät verlegt	Gesamt
APACHE II Aufnahme	24 (20 / 35)	26 (19 / 39)	25 (19 / 37)
APACHE II 7. Tag*	23 (14 / 33)	30 (17 / 41)	28 (16 / 39)
SAPS II Aufnahme	54 (43 / 79)	56 (39 / 84)	55,5 (42 / 83)
SAPS II am 7. Tag*	48 (43 / 73)	73 (40 / 101)	62 (43 / 94)

*bzw. letzter Tag bei > 2 Tagen ITS Aufenthalt

Mit Hilfe von Boxplots sollen die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen graphisch verdeutlicht werden. Die Abb. 7, 8, 9 und 10 zeigen wie die Scorezahlen nach APACHE II und SAPS II am Aufnahmetag auf die Intensivstation und am 7. Tag (bzw. am letzten Tag) in den beiden Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ verteilt waren.

Am Aufnahmetag (Abb. 7 und 9) unterschieden sich die medianen Werte zwischen den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ kaum. Am Tag 7 (bzw. am letzten Tag) waren die Unterschiede zwischen den Verlegungsgruppen deutlicher (Abb. 8 und 10). Dies fand sich für beiden Score-Systeme.

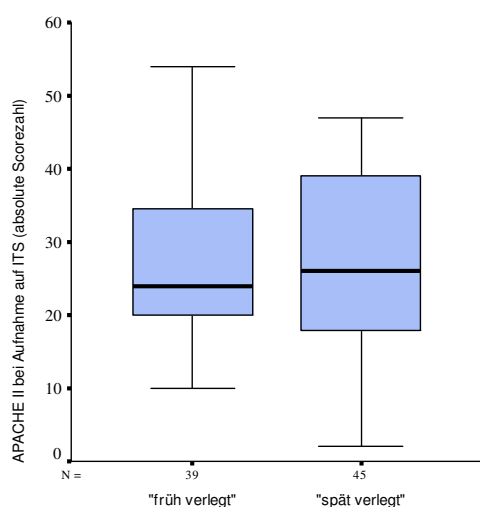


Abb. 7: APACHE II bei Aufnahme

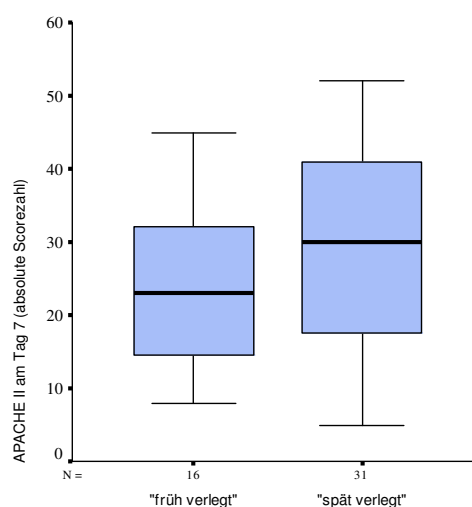


Abb. 8: APACHE II am Tag 7 (bzw. am letzten Tag)

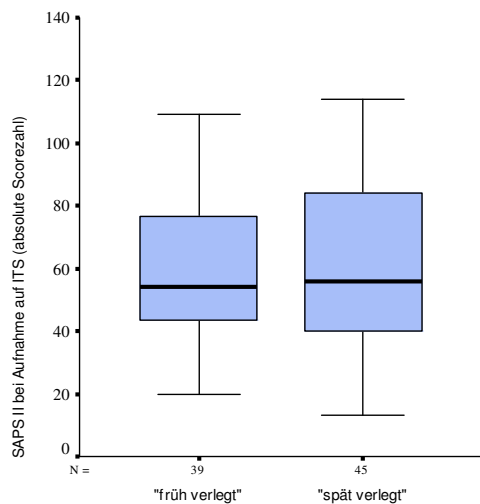


Abb. 9: SAPS II bei Aufnahme

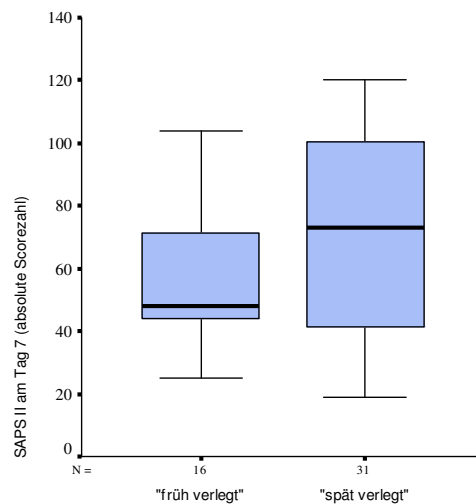


Abb. 10: SAPS II am Tag 7 (bzw. am letzten Tag)

Die prinzipielle Vergleichbarkeit beider Scores wurde mit Hilfe einer bivariaten Korrelation geprüft. Sowohl für den Aufnahmetag auf ITS, wie auch für den 7. Tag (bzw. letzten Tag) bestätigte sich die Vergleichbarkeit.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergab für den Aufnahmetag mit 0,935 eine hohe Korrelation ($p < 0,001$). Der lineare Zusammenhang ließ sich darüber hinaus im Streudiagramm nachweisen (Abb. 11).

Für die Scorewerte am 7. Tag (bzw. letzten Tag) betrug der Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,948 ($p < 0,001$). Auch dieser Zusammenhang wurde im Streudiagramm deutlich (Abb. 12).

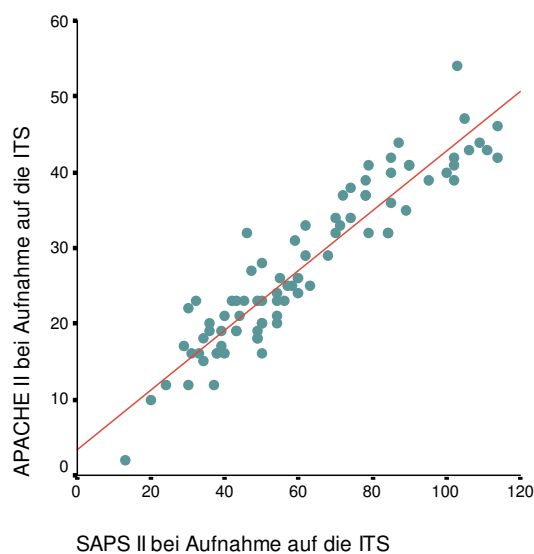


Abb. 11: Streudiagramm zu APACHE II und SAPS II am Aufnahmetag auf ITS

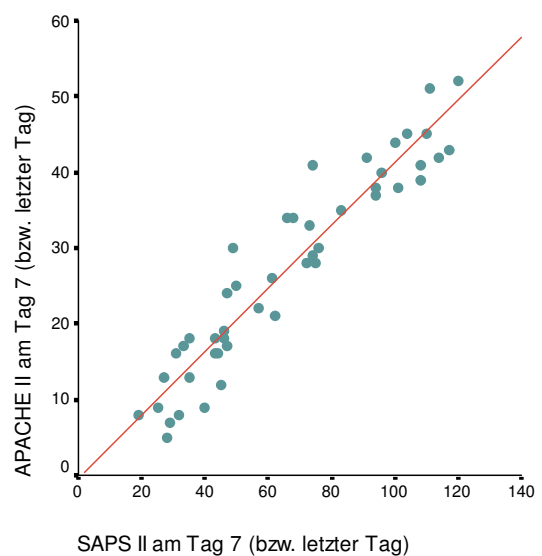


Abb. 12: Streudiagramm zu APACHE II und SAPS II am Tag 7 (bzw. letzten Tag)

Tab. 35 belegt, dass sich die medianen Werte der Scores in der Gruppe „früh verlegt“ vom Aufnahmetag zum 7. Tag verbesserten und in der Gruppe „spät verlegt“ verschlechterten. Die Abb. 13 und 14 stellen diese Entwicklung graphisch dar. Mit Hilfe des Wilcoxon Test konnte jedoch keine signifikante Verbesserung in der Gruppe „früh verlegt“ vom Aufnahmetag zum Tag 7 für die Scoresysteme APACHE II ($p = 0,149$) und SAPS II ($p = 0,349$) festgestellt werden. Es zeigte sich auch keine signifikante Verschlechterung der Scorewerte für APACHE II ($p = 0,906$) und SAPS II ($p = 0,431$) zwischen Aufnahmetag und Tag 7 (bzw. letztem Tag) des ITS Aufenthaltes bei den „spät verlegten“ Patienten.

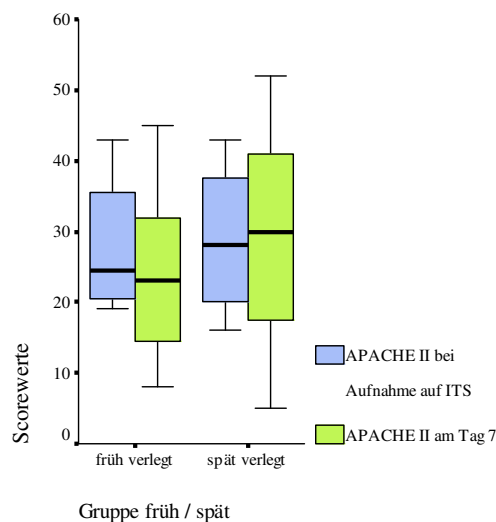


Abb. 13: APACHE II im Verlauf nach Verlegungsgruppen

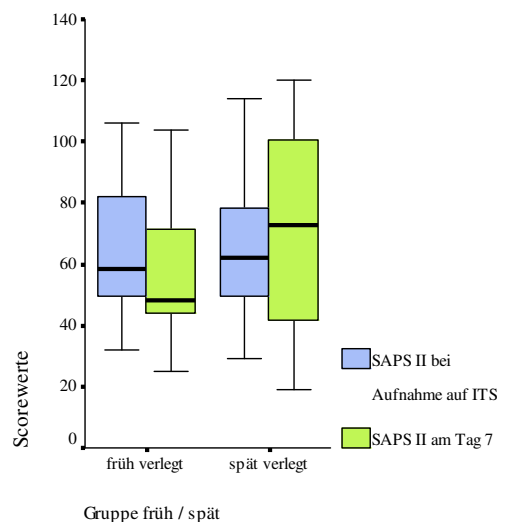


Abb. 14: SAPS II im Verlauf nach Verlegungsgruppen

5.5 Vergleich der prognostischen Scores im Hinblick auf ITS Überleben und ITS Versterben

Mit Hilfe des Mann-Whitney Tests ließ sich bestätigen, dass die APACHE II Score-Werte der Verstorbenen im Vergleich zu den ITS Überlebenden sowohl bei Aufnahme auf ITS als auch am Tag 7 (bzw. letzten Tag) signifikant höher waren (Tab. 36 – 39 sowie Abb. 15 und 16)

Tab. 36: mediane Werte für APACHE II bei Aufnahme

	Überlebt	verstorben
Median	23	37
Quartile 25/75	18/31,5	24/42

Tab. 38: mediane Werte für APACHE II Tag 7 (bzw. letzter Tag)

	überlebt	verstorben
Median	17	38
Quartile 25/75	9,75/25,5	30/43

Tab. 37: ITS Mortalität und APACHE II bei Aufnahme

	mittlerer Rang
ITS überlebt	33,47
ITS verstorben	55,14

Signifikanz (2-seitig) $p < 0,001$

Tab. 39: ITS Mortalität und APACHE II Tag 7 (bzw. letzter Tag)

	mittlerer Rang
ITS überlebt	14,98
ITS verstorben	33,41

Signifikanz (2-seitig) $p < 0,001$

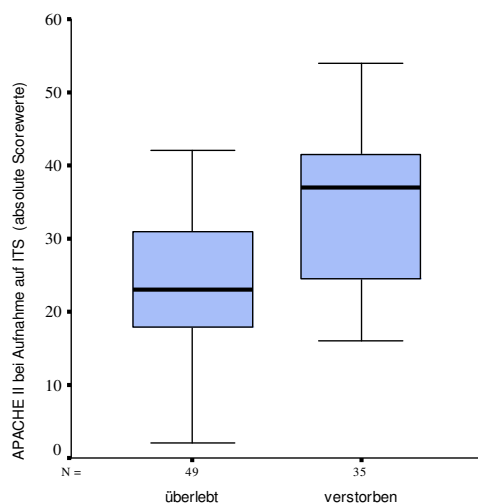


Abb. 15: APACHE II bei Aufnahme und ITS Mortalität

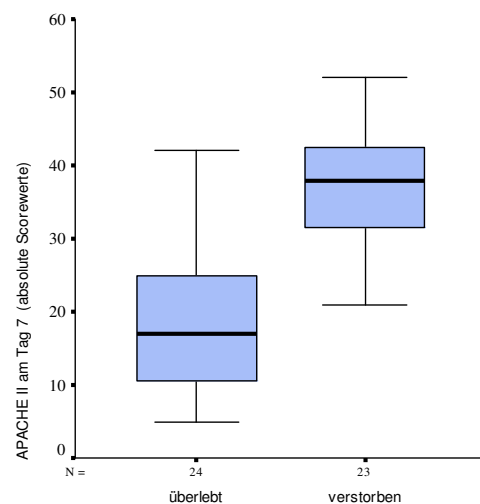


Abb. 16: APACHE II am Tag 7 (bzw. letzter Tag) und ITS Mortalität

Gleiches konnte für die SAPS II Score Werte ermittelt werden. Auch hier war sowohl für den ITS Aufnahmetag als auch für den Tag 7 (bzw. letzten Tag) des ITS Aufenthaltes ein signifikanter Unterschied zwischen ITS Überlebenden und Verstorbenen nachweisbar (Tab. 40 – 43 und Abb. 17 und 18).

Tab. 40: mediane Werte für SAPS II bei

Aufnahme

	überlebt	verstorben
Median	47	79
Quartile 25/75	38,5/61	55/102

Tab. 42: mediane Werte für SAPS II Tag 7

(bzw. letzter Tag)

	Überlebt	verstorben
Median	43,5	94
Quartile 25/75	32,5/48,5	68/108

Tab. 41: ITS Mortalität und SAPS II bei

Aufnahme

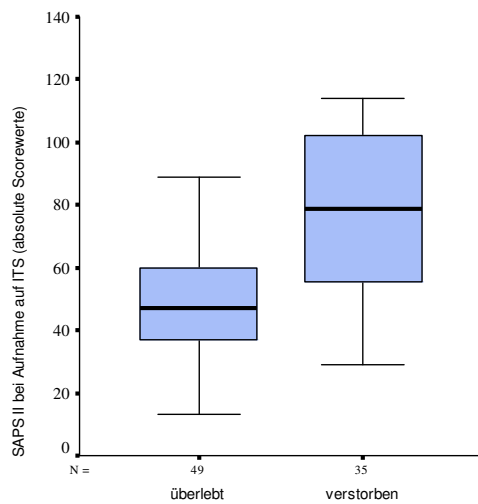
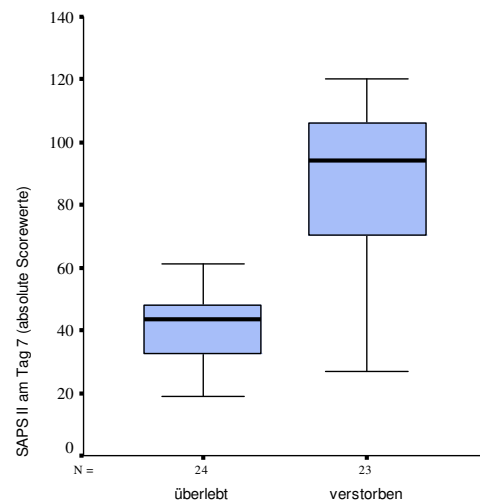
	mittlerer Rang
ITS überlebt	31,44
ITS verstorben	57,99

Signifikanz (2-seitig) **p < 0,001**

Tab. 43: ITS Mortalität und SAPS II

Tag 7 (bzw. letzter Tag)

	mittlerer Rang
ITS überlebt	15,15
ITS verstorben	33,24

Signifikanz (2-seitig) **p < 0,001**Abb. 17: SAPS II bei Aufnahme und ITS
MortalitätAbb. 18: SAPS II am Tag 7 (bzw. letzter Tag) und
ITS Mortalität

Die nachfolgenden Säulengraphiken (Abb. 19 und 20) verdeutlichen zusätzlich, dass hohe Scorewerte für APACHE II bei ITS Aufnahme oder am 7. bzw. letzten Tag des ITS Aufenthaltes mit einer schlechteren Prognose quod vitam verbunden sind.

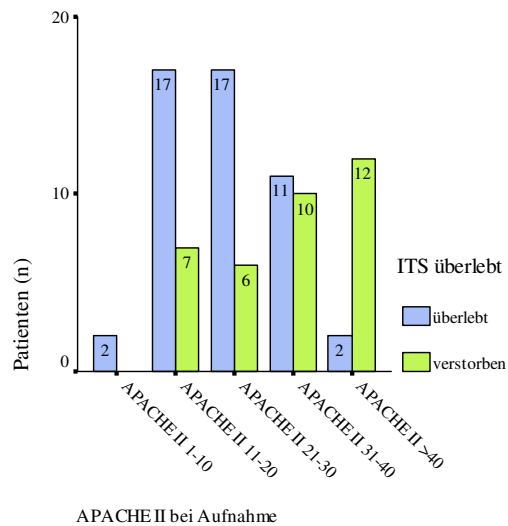


Abb. 19: APACHE II bei Aufnahme und ITS Mortalität

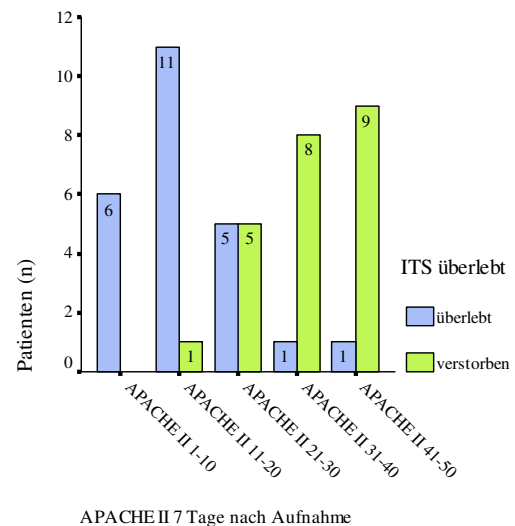


Abb. 20: APACHE II am Tag 7 (bzw. letzter Tag) und ITS Mortalität

Das Gleiche ist für hohe Werte des SAPS II bei ITS Aufnahme bzw. am 7. oder letzten Tag erkennbar (Abb. 21 und 22).

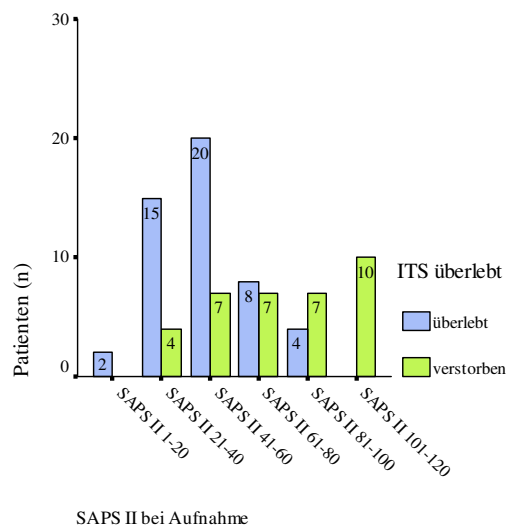


Abb. 21: SAPS II bei Aufnahme und ITS Mortalität

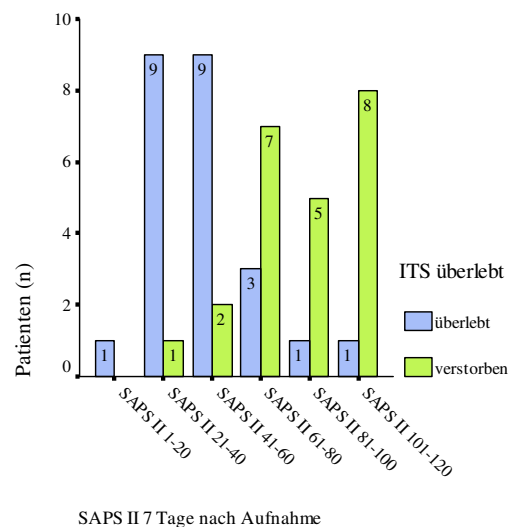


Abb. 22: SAPS II am Tag 7 (bzw. letzter Tag) und ITS Mortalität

Im Anleitungsbogen zur Erhebung des APACHE II (siehe Anhang) ist die in Abhängigkeit von der Punktzahl erwartbare Todesrate angegeben. Tab. 44 führt diese auf. Zum Vergleich wurden die in der eigenen Untersuchung beobachteten Punktzahlen und die damit verbundenen Mortalitätsraten in Tab. 44 gegenübergestellt.

Tab. 44: Angaben zur Todesrate nach APACHE II Erhebungsbogen im Vergleich mit den Werten der eigenen Untersuchung

Erreichte Punktzahl	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	> 34
erwartbare Todesrate (nach APACHE II)	~ 4 %	~ 8 %	~ 15 %	~ 25 %	~ 40 %	~ 55 %	~ 75 %	~ 85 %
Beobachtete Todesrate (eigene Untersuchung) APACHE II bei Aufnahme (aus 84 Scorewerten; 49 überlebt, 35 verstorben)	0 % (0/1)	-	0 % (0/4)	29 % (5/17)	22 % (4/18)	44 % (4/9)	20 % (2/10)	80 % (20/25)
Beobachtete Todesrate (eigene Untersuchung) APACHE II am Tag 7 (aus 47 Scorewerten; 24 überlebt, 23 verstorben)	-	0 % (0/6)	33 % (1/3)	0 % (0/9)	67 % (2/3)	40 % (2/5)	80 % (4/5)	87 % (14/16)

Eine gute Übereinstimmung der Angaben des Anleitungsbogens zu Punktzahl und Todesrate mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchung zeigte sich insbesondere für die Erhebungen am 7. bzw. letzten Tag.

5.6 Multifaktorielle Analyse zu prognostischen Faktoren der ITS Mortalität für die Gesamtgruppe

Diese Analyse in Form einer binären logistischen Regressionsanalyse verfolgte das Ziel den Zusammenhang zwischen Veränderungen von hier betrachteten kategorialen oder metrischen unabhängigen Variablen zur abhängigen Variablen ITS Mortalität zu charakterisieren.

Als unabhängige kategoriale Variable gingen in die Berechnungen ein:

Vorbestehende Faktoren:	Geschlecht
	Diagnosegruppe
	Grunderkrankungsbezogene Therapie vor Verlegung
	Art der Komplikation

der Verlegungszeitpunkt:	„früh verlegt“ vs. „spät verlegt“
--------------------------	-----------------------------------

Merkmale der Intensivtherapie:	invasive Beatmung
	Katecholaminbedarf
	Substitution zellulärer Blutbestandteile
	Nierenersatztherapie
	Bestehende Leukopenie
	G-CSF Gabe

Als unabhängige metrische Variable wurden für die Berechnungen herangezogen:

Alter
Aufnahmescore nach APACHE II und SAPS II

In einer ersten Stufe erfolgte für die einzelnen unabhängigen kategorialen Variablen mit Hilfe des Chi-Quadrat Testes die Prüfung der Beziehung zur ITS Mortalität

Hinsichtlich ihrer gemeinschaftlichen Beziehung zur ITS Mortalität wurden von den kategorialen Faktoren in die binär logistische Regressionsanalyse diejenigen eingebracht, für die sich im Chi-Quadrat Test eine signifikante bzw. als Trend zu klassifizierende Beziehung zur ITS Mortalität ergeben hatte.

Ebenfalls eingebracht wurden in die binär logistische Regressionsanalyse die metrischen Variablen Alter und Aufnahmescores nach APACHE II und SAPS II.

5.6.1 Beziehungen zwischen kategorialen Variablen und der ITS Mortalität (unabhängig vom Verlegungszeitpunkt)

5.6.1.1 Vorbestehende Faktoren (ausgenommen metrische Variable)

Weder für das Geschlecht, noch für die einzelnen Diagnosegruppen, die grunderkrankungsbezogene Therapie vor Verlegung auf ITS oder die Art der Komplikation ließ sich eine signifikante Beziehung zur ITS Mortalität feststellen (Tab. 45 - 48)

Geschlecht

Tab. 45: Beziehung zwischen Geschlecht und ITS Mortalität

Geschlecht	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Weiblich	25 (56,8 %)	19 (43,2 %)	44
Männlich	26 (56,5 %)	20 (43,5 %)	46
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 1,000$

Diagnosegruppen

Tab. 46: Beziehung zwischen Diagnosegruppen und ITS Mortalität

Diagnosegruppe	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Leukämie	25 (59,5 %)	17 (40,5 %)	42
Lymphom	18 (50 %)	18 (50 %)	36
solider Tumor	8 (67 %)	4 (33 %)	12
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,586$

Grunderkrankungsbezogene Therapie vor Verlegung auf ITS

Tab. 47: Beziehung zwischen Therapie vor Komplikation und ITS Mortalität

Therapie	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Chemotherapie	27 (54 %)	23 (46 %)	50
Stammzelltransplantation (1 x allogene, 2 x autolog)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	3
Keine	22 (59,5 %)	15 (40,5 %)	37
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,859$

Art der zur Verlegung führende Komplikation

Tab. 48: Beziehung zwischen Komplikation und ITS Mortalität

Komplikation	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Sepsis	10 (45,5 %)	12 (54,5 %)	22
Resp. Insuffizienz	18 (51,4 %)	17 (48,6 %)	35
Blutung	3 (60 %)	2 (40 %)	5
Reanimation	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	7
Kreislaufinsuffizienz	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	6
Akuter Myokardinfarkt	3 (75 %)	1 (25 %)	4
Nierenversagen	2 (100 %)	0	2
Krampfanfälle/Koma/Sopor	2 (100 %)	0	2
Durchgangssyndrom	1 (100 %)	0	1
Stoffwechselentgleisung	5 (100 %)	0	5
Überwachung (post op)	1 (100 %)	0	1
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,198$

Als Säulengraphik ergeben die Darstellungen der Tab. 48 folgendes Bild (Abb. 23).

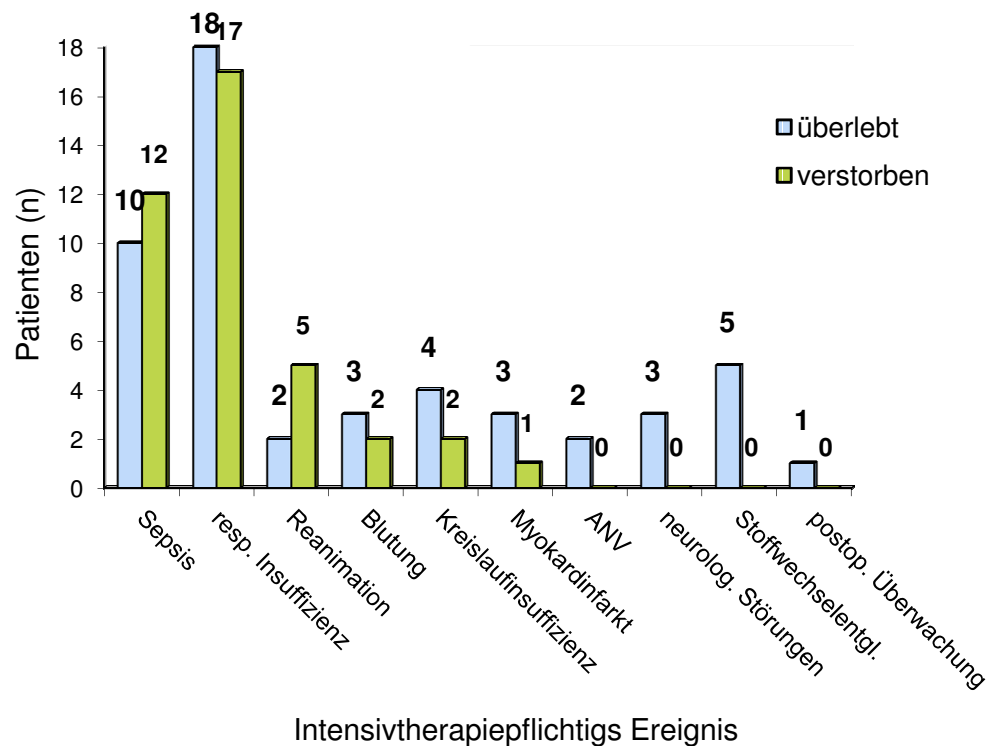


Abb. 23: Komplikationsart und ITS Mortalität

5.6.1.2 Verlegungszeitpunkt

Es zeigte sich, dass eine späte Verlegung mit einer höheren ITS Mortalität verbunden war, diese Beziehung ist mit $p = 0,088$ zwar nicht signifikant ist. Jedoch ist sie als Trend qualifiziert (Tab. 49; siehe auch 5.1).

Tab. 49: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität

Verlegungszeitpunkt	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Früh verlegt	30 (66,7 %)	15 (33,3 %)	45
Spät verlegt	21 (46,7 %)	24 (53,3 %)	45
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,088$

5.6.1.3 Merkmale der Intensivtherapie

Für Invasive Beatmung und Katecholaminbedarf ergaben sich hoch signifikante Beziehungen zur ITS Mortalität. Dagegen war für die Merkmale Substitution zellulärer Blutbestandteile, Nierenersatztherapie, Leukopenie und G-CSF Gabe eine signifikante Beziehung zur ITS Mortalität nicht festzustellen (Tab. 50 - 55)

Invasive Beatmung

Tab. 50: Beziehung zwischen Beatmung und ITS Mortalität

Beatmung	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Invasiv	15 (32,6 %)	31 (67,4 %)	46
nicht invasiv / keine Beatmung	36 (81,8 %)	8 (18,2 %)	44
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p < 0,001$

Katecholamingabe

Tab. 51: Beziehung zwischen Katecholamingabe und ITS Mortalität

Katecholamine	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Ja	17 (33,3 %)	34 (66,7 %)	51
Nein	34 (87,2 %)	5 (12,8 %)	39
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p < 0,001$

Substitution zellulärer Blutbestandteile

Tab. 52: Beziehung zwischen Transfusionspflicht und ITS Mortalität

Transfusion	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Ja	34 (53,1 %)	30 (46,9 %)	64
Nein	17 (65,4 %)	9 (34,6 %)	26
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,351$

Nierenersatztherapie

Tab. 53: Beziehung zwischen Nierenersatztherapie und ITS Mortalität

Dialyse	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Ja	3 (33,3 %)	6 (66,7 %)	9
Nein	48 (59,3 %)	33 (40,7 %)	81
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,168$

Bestehende Leukopenie

Tab. 54: Beziehung zwischen Leukopenie und ITS Mortalität

Leukopenie	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Ja	20 (52,6 %)	18 (47,4 %)	38
Nein	31 (59,6 %)	21 (40,4 %)	52
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,527$

G-CSF Gabe

Tab. 55: Beziehung zwischen G-CSF Gabe und ITS Mortalität

G-CSF	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
Ja	13 (44,8 %)	16 (55,2 %)	29
Nein	38 (62,3 %)	23 (37,7 %)	61
	51 (56,7 %)	39 (43,3 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,172$

5.6.2 Multifaktorielle Analyse zu Einflussfaktoren der ITS Mortalität

In die binär logistischen Regressionsanalysen wurden hinsichtlich ihres gemeinschaftlichen Einflusses auf die ITS Mortalität diejenigen kategorialen Variablen einbezogen, für die sich im Chi – Quadrat Test die Beziehung zur ITS Mortalität mit Signifikanz bzw. als Trend darstellte. Das waren: Invasive Beatmung

Katecholaminbedarf

Verlegungszeitpunkt

Ebenfalls einbezogen wurden die metrischen Variablen Alter, APACHE II bei Aufnahme und SAPS II bei Aufnahme.

Für adäquate Berechnungen mit Hilfe des Programmes SPSS 14 waren nur jeweils 3 Variablen in eine Regressionsanalyse einzubeziehen. Für die hier betrachteten 6 Variablen wurden deshalb Analysen in mehreren unterschiedlichen Kombinationen von jeweils 3 Faktoren durchgeführt. Die Tab. 56 fasst die Regressionsanalysen mit der höchsten Vorhersagewahrscheinlichkeit für die ITS Mortalität zusammen.

Tab. 56: Regressionsanalysen zur Vorhersagewahrscheinlichkeit der ITS Mortalität (Nagelkerkes-R-Quadrat)

Analyse Nr.	Faktoren	Signifikanz	Exp(B) = OR	Nagelkerkes-R-Quadrat
1	SAPS II (Aufnahme)	0,011	1,039	0,556
	Katecholamine (ja)	0,005	10,95	
	Gruppe (früh/spät)	0,076	3,028	
2	Katecholamine (ja)	0,002	13,374	0,544
	APACHE II (Aufnahme)	0,157	0,888	
	SAPS II (Aufnahme)	0,033	1,088	
3	Katecholamine (ja)	0,001	16,198	0,523
	Gruppe (früh/ spät)	0,091	2,739	
	APACHE II (Aufnahme)	0,049	1,063	
4	Gruppe (früh/ spät)	0,029	3,715	0,477
	Beatmung (ja)	0,148	2,655	
	SAPS II (Aufnahme)	0,003	1,048	
5	Beatmung (ja)	0,043	3,854	0,460
	APACHE II (Aufnahme)	0,069	0,863	
	SAPS II (Aufnahme)	0,008	1,107	
6	Beatmung (ja)	0,054	3,451	0,440
	Katecholamine (ja)	0,005	7,098	
	Alter	0,062	1,041	
7	Gruppe (früh/ spät)	0,043	3,110	0,413
	Beatmung (ja)	0,022	4,344	
	APACHE II (Aufnahme)	0,037	1,070	
8	Beatmung (ja)	0,051	3,299	0,402
	Katecholamine (ja)	0,004	6,651	
9	Beatmung (ja)	<0,001	10,399	0,392
	Alter	0,024	1,052	
	Gruppe (früh/ spät)	0,050	2,910	

Die in der Tab. 56 aufgeführten Odds Ratio (OR) beziehen sich dabei auf die jeweils im Fettdruck angegebenen Merkmale. Als Beispiel sei die Analyse 1 der Tab. 55 herangezogen. Für die beiden erstgenannten Faktoren ist aufgeführt:

Katecholamine (ja)	OR = 10,95
Gruppe (früh/ spät)	OR = 3,028

Dieses Ergebnis ist folgendermaßen zu interpretieren: Patienten die während ihres Aufenthaltes auf der ITS Katecholamine benötigten, hatten im Vergleich zu Patienten ohne Katecholaminpflichtigkeit ein um den Faktor 10,95 erhöhtes Risiko zu versterben. Und für Patienten, die spät verlegt wurden (> 14 Stunden) war das Risiko, auf der Intensivstation zu versterben, um den Faktor 3,028 höher als bei den „früh“ verlegten Patienten“ (siehe Tab. 55).

Zu dem in Analyse 1 ebenfalls berücksichtigten Faktor **SAPS II bei Aufnahme** (OR = 1,039) ist folgendes zu bemerken:

Für die Scores als metrische Variable gilt, dass sich die OR jeweils auf einen Wert bezieht, der um die Größe eins höher ist. Hat also ein Patient der Analyse 1 einen SAPS II – Aufnahmescore, der um einen Punkt größer ist als der SAPS II – Aufnahmescore eines anderen Patienten, dann erhöht sich das Risiko auf der Intensivstation zu versterben für diesen Patienten um den Faktor 1,039.

Das im Ergebnis der Regressionsanalysen stehende Bestimmtheitsmaß Nagelkerkes-R-Quadrat ist ein Gütemaß, das angibt, wie gut eine abhängige Variable (in dieser Untersuchung die ITS Mortalität) durch ein Modell aus unabhängigen Variablen (hier die einbezogenen kategorialen und metrischen Variablen) vorhergesagt werden kann. Hierbei gelten laut Definition für die Vorhersage ein Wert > 0,2 als akzeptabel, Werte > 0,4 als gut und Werte > 0,5 als sehr gut. Ein Wert von 1,0 würde bedeuten, dass sich die abhängige Variable vollständig durch die im Modell verwendeten unabhängigen Variablen vorhersagen lässt.

Mit Blick auf diese qualitative Ergebnisdifferenzierung für Nagelkerkes-R-Quadrat führen die in Tab. 56 zusammengefassten Faktorenkombinationen in den jeweiligen Regressionsanalysen zu hohen Vorhersagewahrscheinlichkeiten für die ITS Mortalität, 3 x „sehr gut“ (Nagelkerkes-R-Quadrat > 0,5), 4 x „gut“ (Nagelkerkes-R-Quadrat > 0,4) und 2 x Grenzbereich „akzeptabel“ / „gut“ (Nagelkerkes-R-Quadrat 0,402 und 0,392).

Als Einzelfaktoren der Merkmalskombinationen ist für die Vorhersage der ITS Mortalität die Signifikanz für die Katecholaminpflichtigkeit und SAPS II – Aufnahmescore am stabilsten. Auch die Validität der übrigen kategorialen und metrischen Einzelmerkmale in der Vorhersage der ITS Mortalität durch die multifaktorielle Analyse verdeutlicht sich.

5.7 Mortalität nach 30 Tagen und nach 6 Monaten, medianes Überleben und Endpunktüberlebende in Bezug auf den Verlegungszeitpunkt

Eine signifikante Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und der 30 Tage Mortalität sowie der 6 Monate Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 57 und 58).

Tab. 57: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und 30 Tage Mortalität

	30 Tage überlebt	30 Tage verstorben	Gesamt
Früh verlegt	19 (42,2 %)	26 (57,8 %)	45
Spät verlegt	17 (37,8 %)	28 (62,2 %)	45
	36 (40 %)	54 (60 %)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,830$

Tab. 58: Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und 6 Monate Mortalität

	6 Monate überlebt	6 Monate verstorben	Gesamt
Früh verlegt	12 (26,7%)	33 (73,3%)	45
Spät verlegt	15 (33,3%)	30 (66,7%)	45
	27 (30%)	63 (70%)	90

Exakte Signifikanz (2-seitig) laut Chi-Quadrat Test: $p = 0,646$

Das mediane Gesamtüberleben in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ und das Endpunktüberleben beschreibt Tab. 59.

Tab. 59: Gesamtüberleben und Endpunktüberlebende in den Gruppen „Früh Verlegte“ und „Spät Verlegte“

	Früh verlegt	Spät verlegt
Gesamtüberleben Median (Monate)	5	13
Range (Monate)	1-47	1-48
Endpunktüberlebende (n)	9	6

5.8 Multifaktorielle Analyse zu Einflussfaktoren der Mortalität nach 30 Tagen und 6 Monaten

Multifaktorielle Regressionsanalysen konnten für die 30 Tage Mortalität nicht durchgeführt werden. Dies hat seine Ursache darin, dass die durchgeführten Chi-Quadrat Tests für keine der Variablen (Geschlecht, Diagnosegruppe, Therapie vor Eintreten der Komplikation, Art der Komplikation, Verlegungszeitpunkt, Notwendigkeit zur Beatmung, Katecholaminbedarf, Transfusionsbedarf, Nierenersatztherapie, Bestehende Leukopenie, G-CSF Bedarf) eine signifikante Beziehung zur 30 Tage Mortalität auswiesen.

Aus dem gleichen Grund gestatten sich auch keine Regressionsanalysen für die 6 Monate Mortalität.

5.9 Langzeitüberleben (Ende des Beobachtungszeitraums) bei ITS - Überlebenden in Bezug auf klinische Merkmale und Merkmale der Intensivtherapie

Die Beziehung zwischen klinischen Merkmalen sowie Merkmalen der Intensivtherapie und dem Langzeitüberleben (Ende des Beobachtungszeitraums) war bei ITS – Überlebenden über Kaplan-Meier Analysen und Log Rang Test zu prüfen.

Zum Log Rang Test muss vermerkt werden, dass eine statistisch sichere Auswertbarkeit der Überlebenskurven nur dann gegeben ist, wenn sich diese nicht schneiden. Zum anderen ist eine ausreichend hohe Zahl an Patienten in den zu vergleichenden Gruppen erforderlich. Dies wird im Folgenden berücksichtigt.

Auf eine Beziehung zum Langzeitüberleben wurden folgende Merkmale geprüft:

Vorbestehende Merkmale:	Geschlecht
	Diagnosegruppen
	Grunderkrankungsbezogene Therapie
	Art der Komplikation
Verlegungszeitpunkt:	früh vs. spät verlegt
Merkmale der Intensivtherapie:	invasive Beatmung
	Katecholaminbedarf
	Substitution zellulärer Blutbestandteile
	Nierenersatztherapie
	Bestehende Leukopenie
	G-CSF Gabe

5.9.1 Vorbestehende Merkmale

Die Abb. 24 - 30 stellen die Beziehungen zwischen den klinischen Merkmalsgruppen Geschlecht, Diagnosegruppen, Grunderkrankungsbezogener Therapie und Art der Komplikation einerseits und dem Langzeitüberleben (Ende des Nachbeobachtungszeitraums) andererseits dar.

Innerhalb der 4 Merkmalsgruppen erbrachte die vergleichende Gegenüberstellung für keines der Merkmale eine signifikante Beziehung zum Langzeitüberleben.

Die in den Abbildungen als zensiert dargestellten Punkte entsprechen den Patienten die den Endpunkt der Nachbeobachtung erlebt haben.

Geschlecht

Die mediane Überlebenszeit in Monaten betrug für die weiblichen Patienten (n = 25) 6 Monate und für die männlichen (n = 26) 13 Monate. 9 Endpunktüberlebende waren Männer und 6 waren Frauen. Im Log-Rang Test betrug $p = 0,329$ (Abb. 24).

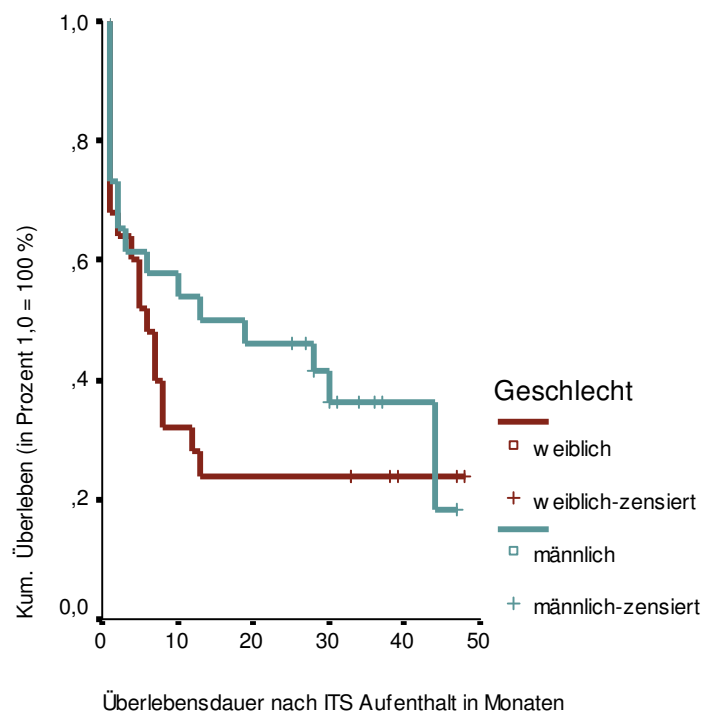


Abb. 24: Langzeitüberleben nach Geschlechtszugehörigkeit

Diagnosegruppen

Bei Betrachtung der medianen Überlebenszeiten der Diagnosegruppen ergaben sich folgende Werte:

Leukämiegruppe (n = 25): 4 Monate (5 Endpunktüberlebende)

Lymphomgruppe (n = 18): 19 Monate (8 Endpunktüberlebende)

Solide Tumoren (n = 8): 7 Monate (2 Endpunktüberlebende)

Die Berechnungen des Log-Rang Test ergaben $p = 0,256$ (Abb. 25).

Bei Vernachlässigung der Fälle mit solidem Tumor (Abb. 26) ergab sich ein Wert p von 0,107.

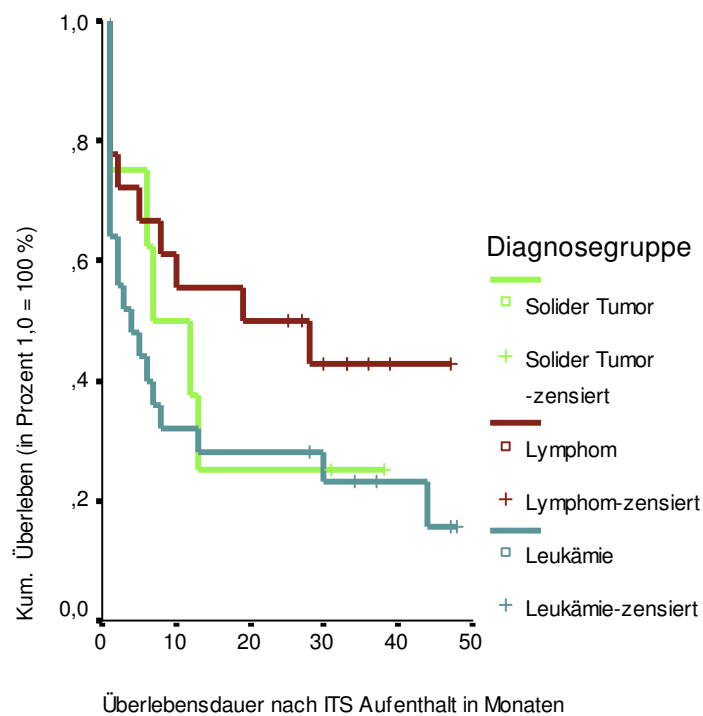


Abb. 25: Langzeitüberleben in Diagnosegruppen

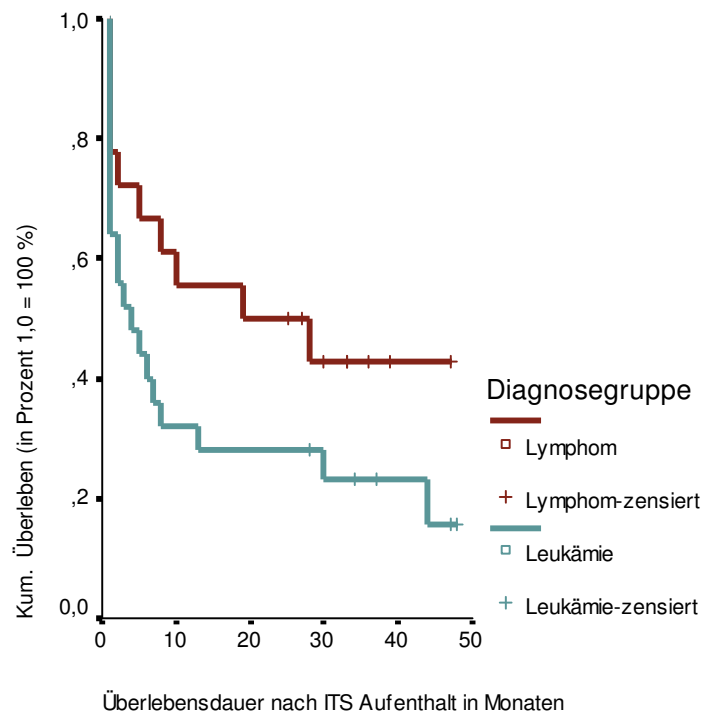


Abb. 26: Langzeitüberleben der Diagnosegruppen „Leukämie“ und „Lymphom“

Grunderkrankungsbezogene Therapie vor Verlegung

Für die Patienten die unmittelbar vor Eintritt des intensivtherapiepflichtigen Ereignisses eine Chemotherapie erhalten hatten ($n = 27$), wurde ein medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten ermittelt (10 Patienten erlebten den Endpunkt der Nachbeobachtung). Patienten ohne Therapie vor Eintritt der Komplikation ($n = 22$) lebten im Median noch 5 Monate (5 Endpunktüberlebende).

3 Patienten waren vor ihrer Verlegung auf die Intensivstation einer Stammzelltransplantation unterzogen worden. 2 von ihnen verstarben auf der ITS. Der verbleibende Patient ($n = 1$) überlebte die Entlassung von der ITS um 13 Monate.

Im Log Rang Test wurden zunächst alle Patienten eingeschlossen: $p = 0,487$ (Abb. 27).

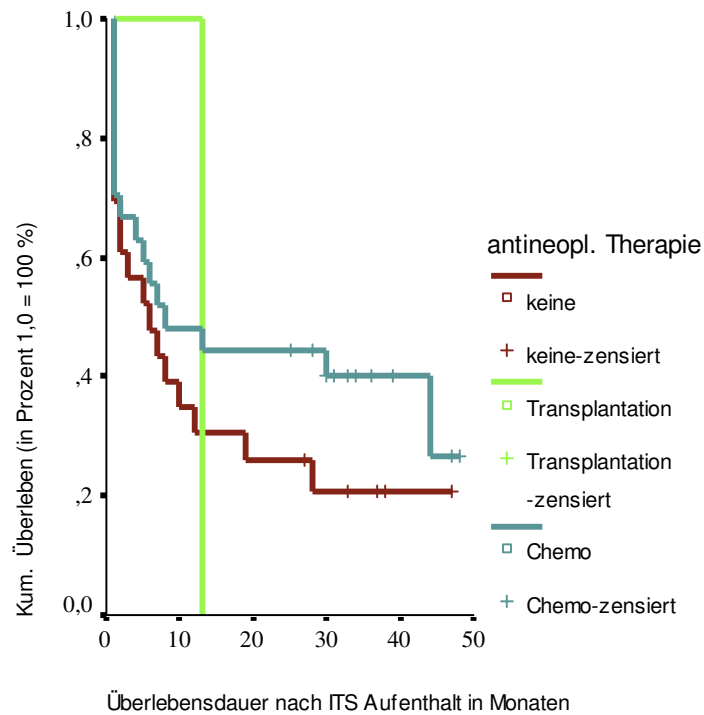


Abb. 27: Langzeitüberleben und antineoplastische Therapie vor Verlegung auf ITS

Auf Grund der niedrigen Fallzahl der Gruppe Transplantation wurde eine weitere Berechnung ohne die transplantierten Patienten durchgeführt (Abb. 28, $p = 0,254$)

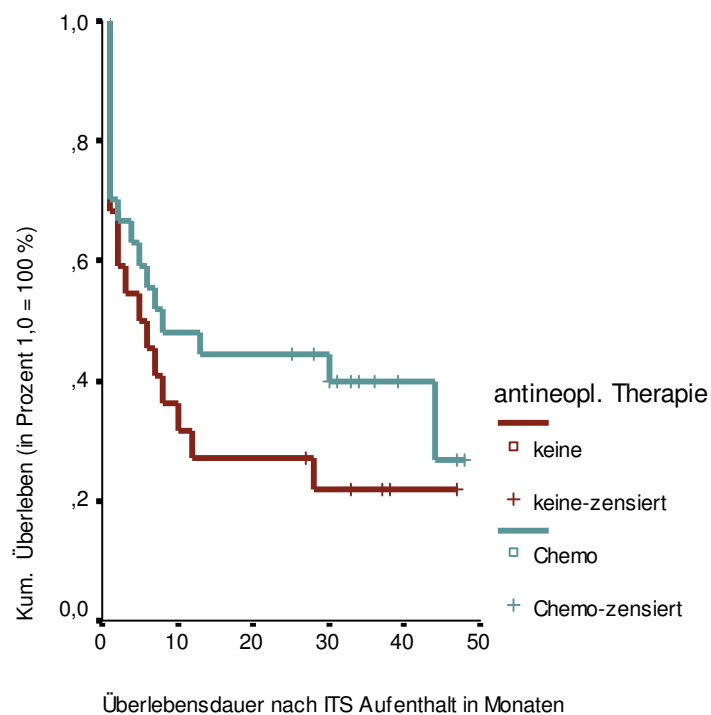


Abb. 28: Langzeitüberleben und antineoplastische Therapie (ohne Transplantation) vor Verlegung auf ITS

Art der Komplikation

In die Kaplan Meier Analyse wurden nur diejenigen Ereignisse einbezogen, die mit ausreichender Fallzahl vertreten waren, Abb. 29 stellt diese dar.

Das mediane Gesamtüberleben in Monaten betrug für diese Komplikationen:

Sepsis (n = 10)	10 Monate (3 Endpunktüberlebende)
Resp. Insuffizienz (n = 18)	5 Monate (3 Endpunktüberlebende)
Blutung (n = 3)	28 Monate (2 Endpunktüberlebende)
Reanimation (n = 2)	1 Patient verstarb innerhalb der ersten 30 Tage nach dem ITS Aufenthalt und der zweite der ITS Überlebenden erlebte den Endpunkt der Nachbeobachtung (30 Monate)

Der Log-Rang Test ergab für diese 4 Komplikationen einen Wert von $p = 0,546$.

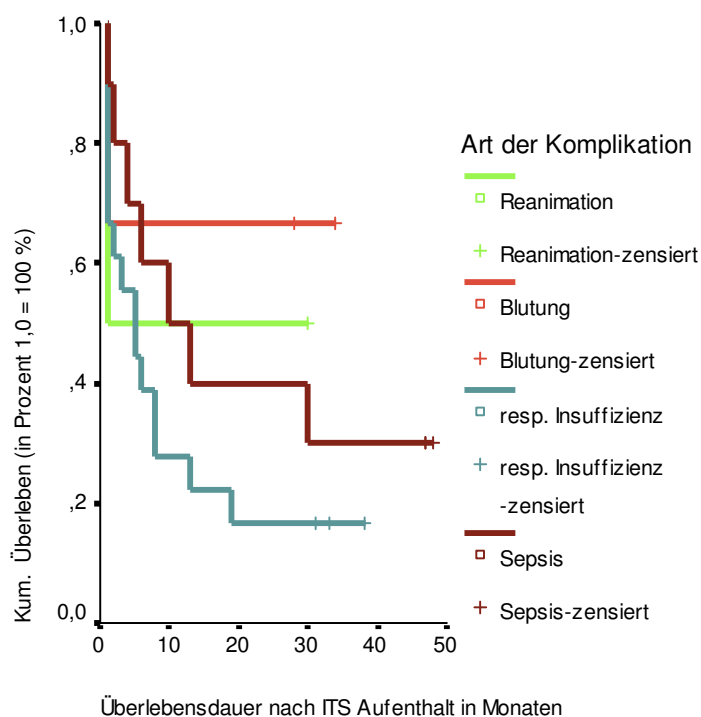


Abb. 29: Langzeitüberleben bei unterschiedlichen Komplikationen

Eine zusätzliche Überlebensanalyse wurde für die Komplikationen Sepsis und respiratorische Insuffizienz durchgeführt (Abb. 30, $p = 0,248$)

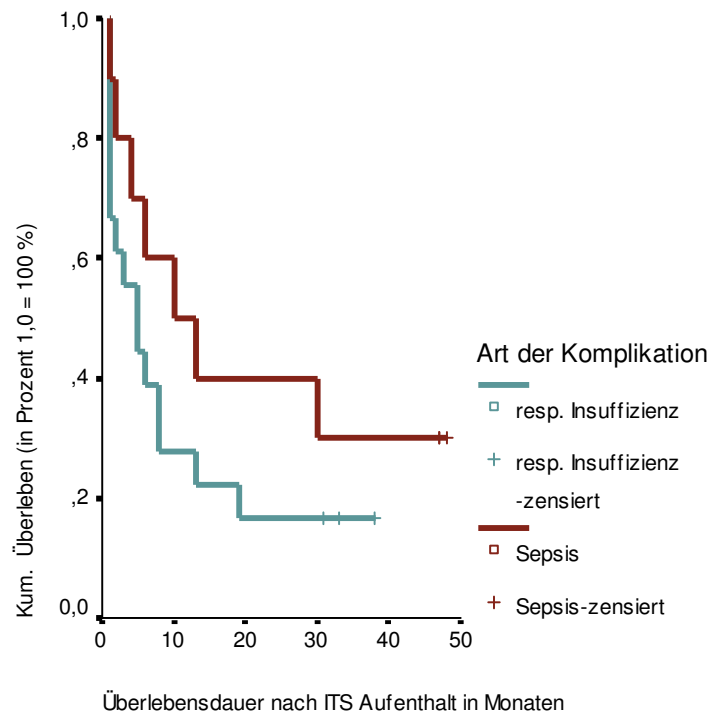


Abb. 30: Langzeitüberleben nach respiratorischer Insuffizienz und Sepsis

5.9.2 Verlegungszeitpunkt

Für die Beziehung zwischen Langzeitüberleben und Verlegungszeitpunkt ergibt sich ebenfalls keine Signifikanz (Abb. 31, $p = 0,351$). Das mediane Überleben der „früh verlegten“ ($n = 30$) Patienten betrug 5 Monate und das der „spät verlegten“ ($n = 21$) 13 Monate. 9 Patienten der Gruppe „früh verlegt“ und 6 der Gruppe „spät verlegt“ erlebten den Endpunkt der Nachbeobachtung (01.01.2006).

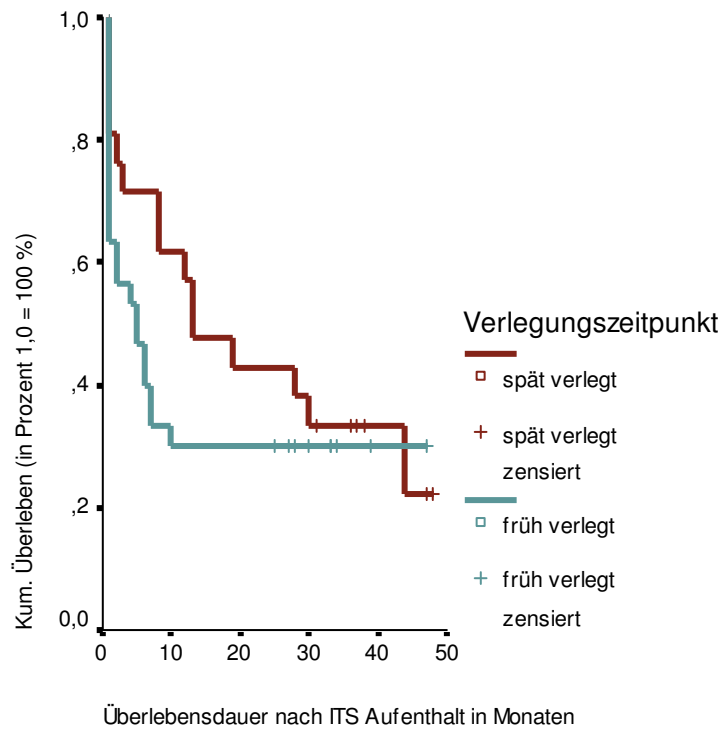


Abb. 31: Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Verlegungszeitpunkt

5.9.3 Merkmale der Intensivtherapie

Für keines der Merkmale der Intensivtherapie ergab sich eine signifikante Beziehung zum Langzeitüberleben (Abb.32 - 37).

Beatmung

Invasiv beatmete Patienten ($n = 15$) hatten eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten (5 Endpunktüberlebende), die nicht beatmeten Patienten ($n = 36$) überlebten im Median noch 7 Monate nach dem ITS Aufenthalt (10 Endpunktüberlebende). Ein signifikanter Unterschied der Überlebenskurven bestand nicht (Abb. 32, $p = 0,760$).

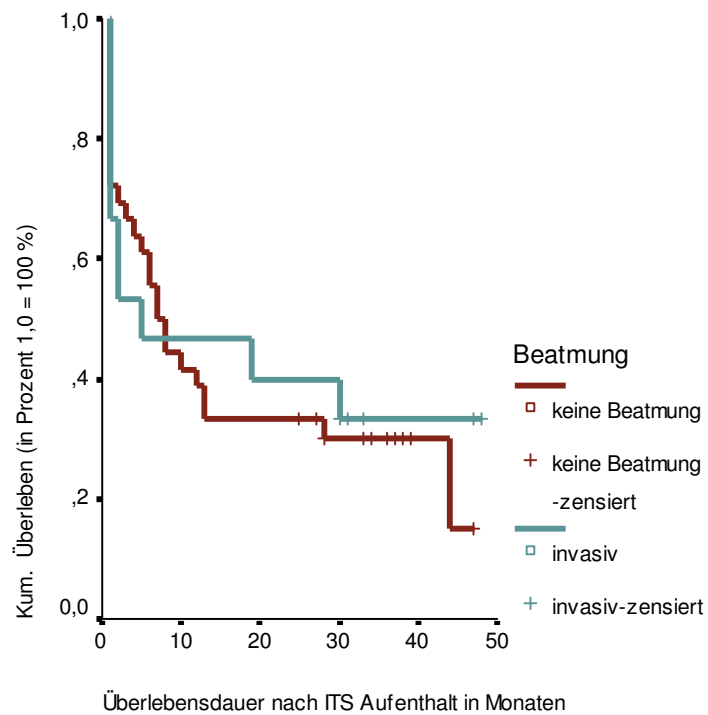


Abb. 32: Langzeitüberleben nach invasiver Beatmung

Katecholamingabe

Patienten mit Katecholamingabe ($n = 17$) hatten eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten (5 Endpunktüberlebende), Patienten ohne Katecholaminanwendung ($n = 34$) überlebten den ITS – Aufenthalt im Median 7 Monate (10 Endpunktüberlebende). Ein signifikanter Unterschied der Überlebenskurven bestand nicht (Abb. 33, $p = 0,780$).

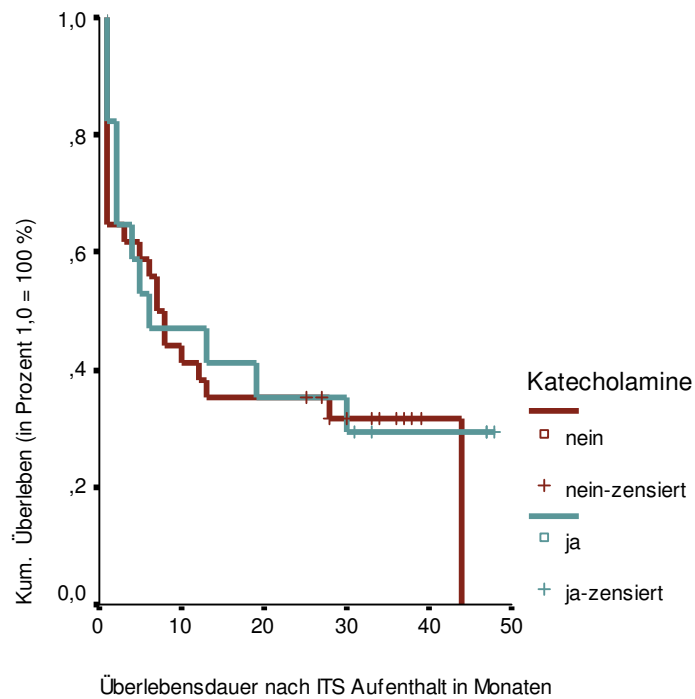


Abb. 33: Langzeitüberleben nach Katecholaminpflichtigkeit

Substitution zellulärer Blutbestandteile

In der Gruppe von Patienten die während des ITS Aufenthaltes Transfusionen erhalten hatten ($n = 34$) lag das mediane Überleben bei 6 Monaten (8 Endpunktüberlebende). In der Gruppe ohne Transfusionsbedarf ($n = 17$) bei 7 Monaten (7 Endpunktüberlebende).

Im Log-Rang Test ergab sich für den Unterschied keine Signifikanz (Abb. 34, $p = 0,422$).

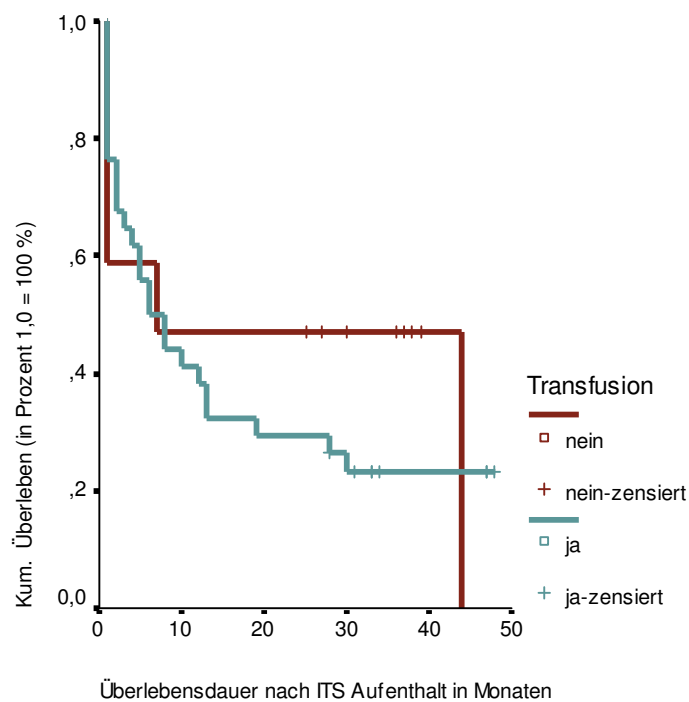


Abb. 34: Langzeitüberleben nach Transfusionsbedürftigkeit

Nierenersatztherapie

Das mediane Überleben der Patienten, die eine Dialyse erhalten hatten ($n = 3$), lag bei einem Monat. In der Gruppe ohne Nierenersatztherapie ($n = 48$) wurde ein medianes Überleben von 15 Monaten erreicht. Alle 15 Endpunktüberlebenden gehörten zur Gruppe ohne Nierenersatztherapie. Das Ergebnis im Log-Rang Test war nicht signifikant (Abb. 35, $p = 0,190$).

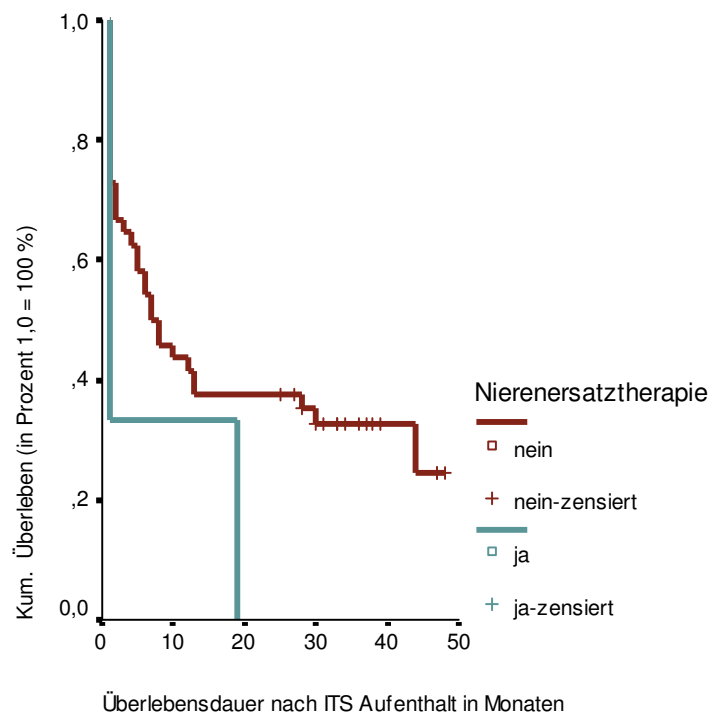


Abb. 35: Langzeitüberleben nach Nierenersatztherapie

Bestehende Leukopenie

Für die Patienten, bei denen bei Verlegung auf die ITS eine Leukopenie bestand ($n = 20$), wurde ein medianes Überleben von 10 Monaten beobachtet (5 Endpunktüberlebende).

Patienten ohne Leukopenie ($n = 31$) zum Verlegungszeitpunkt hatten ein medianes Gesamtüberleben von 7 Monaten (10 Endpunktüberlebende). Im Log-Rang Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied für das Langzeitüberleben (Abb. 36, $p = 0,905$).

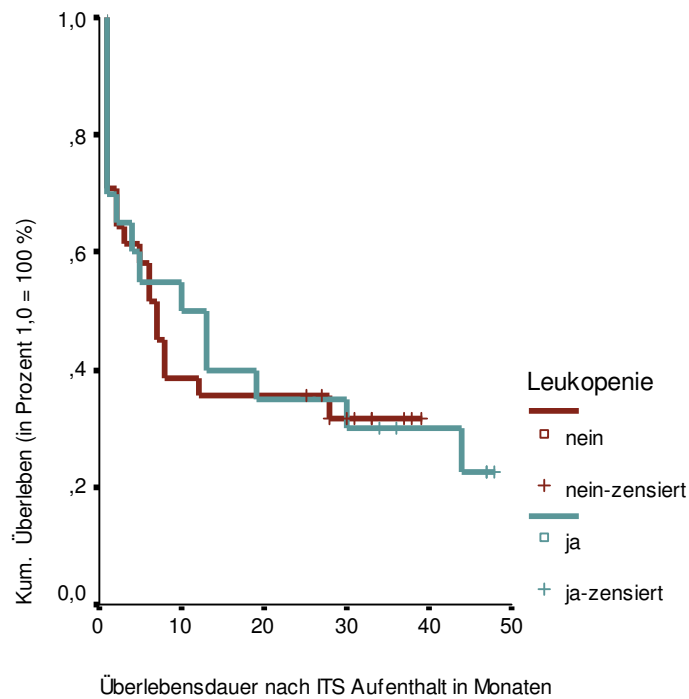


Abb. 36: Langzeitüberleben nach Leukopenie

G-CSF Gabe

Das mediane Überleben betrug in der Gruppe mit G-CSF Gabe ($n = 13$) 10 Monate (2 Endpunktüberlebende) und in der Gruppe ohne Gabe ($n = 38$) 7 Monate (13 Endpunktüberlebende). Der Log-Rang Test ergab keine Signifikanz (Abb. 37, $p = 0,523$).

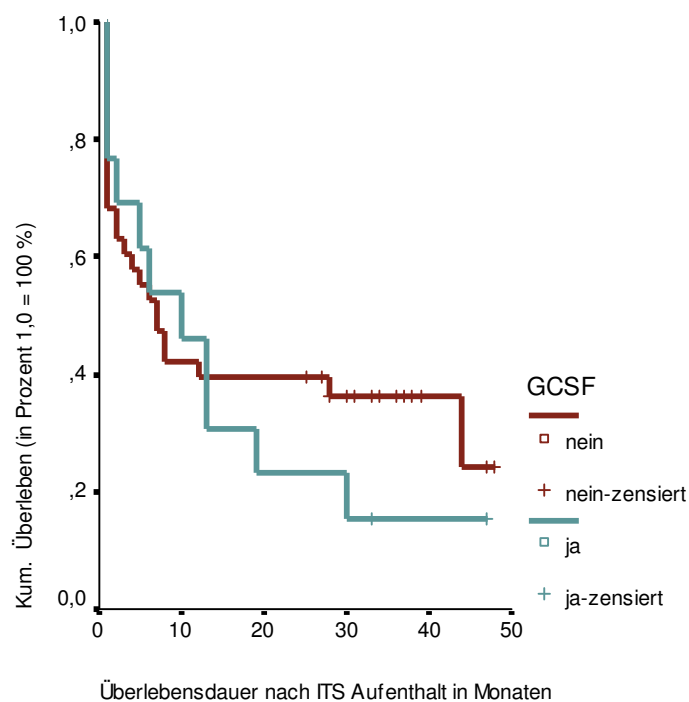


Abb. 37: Langzeitüberleben nach G-CSF Gabe

5.10 Endpunktüberlebende

Die Tab. 60 fasst wesentliche Merkmale der Endpunktüberlebenden zusammen.

Tab. 60: Charakteristika der Langzeitüberlebenden

Pat. Nr.	♂/♀	Alter	Diagnosegruppe	Verle- gungs- zeitpunkt	Komplikation	Beat- mung	Kate- chol- amine	Leuko- penie	G- CSF	Gesamt- Überleben (bis 01.01.2006)	Zeit der ITS- Behand- lung
5	m	63	Lymphom	früh	Kreislauf- insuffizienz	-	-	-	-	25 Monate	11 / 2003
7	w	76	Lymphom	früh	Myokard- Infarkt	-	-	-	-	33	3 / 2003
11	m	47	Lymphom	spät	Kreislauf- insuffizienz	-	-	-	-	27	9 / 2003
20	w	53	Leukämie (AML)	früh	Blutung	-	-	+	-	34	2 / 2003
36	w	55	solider Tumor	spät	respiratorische Insuffizienz	-	-	-	-	37	11 / 2002
39	m	75	solider Tumor	früh	respiratorische Insuffizienz	+	+	-	-	38	10 / 2002
46	m	59	Lymphom	spät	Stoffwechsel- entgleisung	-	-	+	-	35	1 / 2003
48	m	46	Leukämie (AML)	spät	neurolog. Störung	-	-	-	-	35	1 / 2003
57	w	60	Leukämie (AML)	spät	Sepsis	-	+	+	+	46	2 / 2002
62	m	64	Lymphom	früh	Kreislauf- insuffizienz	-	-	-	-	27	9 / 2003
70	m	30	Leukämie (AML)	früh	Blutung	-	-	-	-	27	9 / 2003
72	m	64	Lymphom	früh	Reanimation	+	-	-	-	29	7 / 2003
75	m	70	Lymphom	früh	Sepsis	+	+	+	-	47	1 / 2002
76	w	58	Leukämie (ALL)	spät	Sepsis	+	+	+	-	47	1 / 2002
89	w	75	Lymphom	früh	respiratorische Insuffizienz	+	+	-	+	32	4 / 2003

6. Diskussion

Die Arbeit beschreibt eine Gruppe von Patienten mit malignen Systemerkrankungen und soliden Tumoren, für die eine intensivtherapeutische Intervention erforderlich wurde und untersucht ausgewählte Merkmale der Intensivtherapie auf prognostische Beziehungen zur Prognose quod vitam (ITS Mortalität). Ein zentraler Aspekt ist es, dabei zu untersuchen, in welchem Maße die zeitliche Latenz zwischen festgestellter Ereignismanifestation und Beginn der Intensivtherapie von prognostischer Bedeutung ist. Die Abbildung des Erkrankungsverlaufs auf Intensivstation in den nach Verlegungszeitpunkt gebildeten Gruppen durch prognostische Scores ist einbezogen. Des Weiteren prüft die Arbeit für vorbestehende Merkmale der Patientengruppe sowie den Verlegungszeitpunkt (gegenüberstellende Vergleiche) und einzelne Merkmale der Intensivtherapie (Nachweis versus Fehlen des Merkmals) prognostische Beziehungen zum Langzeitüberleben (Ende des Beobachtungszeitraums).

Für die Prognose quod vitam ergab sich Folgendes:

Von den 90 verlegten Patienten verstarben 39 auf der Intensivstation, entsprechend einer ITS Mortalität von 43,3 %. Die 30 Tage Mortalität lag bei 60 % und die 6 Monate Mortalität bei 70 %. Zum Beobachtungsendpunkt (01.01.2006) lebten noch 15 Patienten (16,7 %). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 7 Monaten. Wie sich das Ergebnis im Kontext gleichartiger Untersuchungen darstellt, zeigt Tab. 61.

Tab. 61: Übersicht Überleben (%) – eigene Untersuchung und Literaturangaben

Autor	ITS †	30Tage †	6Monate †	Patientengut
eigene Untersuchung	43,3	60	70	hämatol. (87%) /solide (13%) Neoplasie
(Azoulay et al. 1999)	49,3	57,2		Myelompatienten
(Azoulay et al. 2000)	51,6	58,7		hämatol. / solide Neoplasie
(Azoulay et al. 2001)	69	72,5		beatmete Pat, alle Tumorentitäten
(Azoulay et al. 2004)	44,8		68	hämatol. / solide Neoplasie + akute resp. Insuffizienz
(BaHammam et al. 2005)	61			hämatologische Neoplasie
(Benoit et al. 2003)	42		66	hämatologische Neoplasie
(Benoit et al. 2005)	79,6		86	hämatologische Neoplasie + Dialyse
(Benoit et al. 2006)	32		67	hämatologische Neoplasie + Chemotherapie
(Berghmans et al. 2004)	50			hämatol. / solide Neoplasie + Dialyse
(Berghmans et al. 2004)	19			hämatol. / solide Neoplasie
(Boussat et al. 2000)	66			Bronchialkarzinom
(Cornet et al. 2005)	62			AML und NHL Patienten
(Darmon et al. 2002)	53,9	57,8		neutropene Pat, alle Tumorentitäten
(Darmon et al. 2005)	36	40	51	neu diagnostizierte Neoplasie + Chemo
(Depuydt 2004)	62			hämatol. Neoplasie + resp. Insuffizienz
(Evison et al. 2001)	26			hämatologische Neoplasie
(Ewig et al. 1998)	80			AML Pat. in Neutropenie nach CTX mit pulmonalen Infiltraten
(Huaranga et al. 2000)	82		95	KMT Patienten + invasive Beatmung
(Jackson et al. 1998)	50			KMT Patienten (autolog und allogene)
(Kongsgaard und Meidell 1999)	29		42	beatmete Patienten, viele postoperativ
(Kroschinsky et al. 2002)	44		67	hämatologische Neoplasie
(Lamia et al. 2006)	50			hämatologische Neoplasie
(Larché et al. 2003)		65,5		hämatol. / solide Neoplasie (>90% hämatol.) + septischer Schock
(Maschmeyer et al. 2003)	41,3			hämatol. / solide Neoplasie
(Massion et al. 2002)	38		75	hämatologische Neoplasie
(Meert et al. 2003)	42,5			hämatol. / solide Neoplasie + NIV
(Owczuk et al. 2005)	65			hämatol. Neoplasie + invasive Beatmung
(Pène et al. 2006)	51,7		72,8	allogene Transplantation
(Price et al. 1998)	53,9			KMT /PBSCT Patienten
(Rabbat et al. 2005)	34			AML Patienten
(Rabe et al. 2004)	87			AML + invasive Beatmung
(Regazzoni et al. 2004)	53,4			alle Tumorentitäten + septischer Schock
(Sculier et al. 2000)	23	33	62	hämatol. / solide Neoplasie (>70% solide)
(Silfvast et al. 2003)	43			hämatologische Neoplasie
(Soares et al. 2004)	28,6			hämatol. / solide Neoplasie (überwiegend solide Tumore; fast 60 % geplante postoperative Überwachung
(Soares et al. 2005) 2	34		58	hämatol. / solide Neoplasie (>80% solide)
(Soares et al. 2005) 1	50			hämatol. / solide Neoplasie (>70% solide) + invasive Beatmung
(Soares et al. 2006)	55		73	hämatol. / solide Neoplasie (>70% solide) + akutes Nierenversagen (30% Dialyse)
(Staudinger et al. 2000)	47			hämatol. / solide Neoplasie
(Vallot et al. 2003)	78			hämatol. / solide Neoplasie (>60% solide) + Leukopenie und invasive Beatmung
(Wagner et al. 1996)	80		96	KMT Patienten

Folgendes fällt auf: Besonders niedrige Mortalitätsraten waren vorzugsweise bei Patientenkollektiven zu verzeichnen, die einen hohen Anteil postoperativer Patienten (vorwiegend Tumorresektion) enthielten (Kongsgaard und Meidell 1999; Soares et al. 2004). Dazu kann man unterstellen, dass gerade Patienten vor einer elektiven Operation mit anschließender Überwachung auf der Intensivstation einen besseren Allgemeinzustand aufwiesen als plötzlich kritisch erkrankte Krebspatienten, und dass hierdurch das Outcome positiv beeinflusst wurde (Staudinger et al. 2000). Auch Arbeiten mit einem hohen Anteil solider Tumore erreichten im Vergleich zu Patientenkollektiven mit rein hämatologischen Neoplasien eine niedrigere Mortalität (Sculier et al. 2000; Berghmans et al. 2004; Soares et al. 2005). Arbeiten mit vielen oder gar ausschließlich transplantierten Patienten (KMT und PBSCT), oder aber Arbeiten, die z. Bsp. „nur invasiv beatmete“ Patienten untersuchten, wiesen die höchsten Mortalitätsraten auf (Ewig et al. 1998; Huaranga et al. 2000; Azoulay et al. 2001; Depuydt et al. 2004; Rabe et al. 2004; Benoit et al. 2005). Das Patientengut der eigenen Untersuchung bestand zu 87 % aus Patienten mit malignen Systemerkrankungen („Leukämiegruppe“, „Lymphomgruppe“). Die soliden Tumore waren mit 13 % deutlich in der Minderheit. Der Anteil transplanterter Patienten war mit 3 % gering. Alles in Allem sind die Mortalitätsraten (ITS, 30 Tage und 6 Monate) der eigenen Untersuchung mit den übrigen Studien vergleichbar, teilweise liegen sie sogar etwas niedriger. Es muss an dieser Stelle aber auf den niedrigen Anteil transplanterter Patienten hingewiesen werden.

Ein Trend zu besseren Überlebensraten lässt sich durch Innovationen in der Intensivmedizin, wie zum Beispiel die gehäufte Anwendung der Nicht-invasiven Beatmung (NIV) oder das Therapiemanagement der Sepsis, erklären (Azoulay et al. 2001; Shaw et al. 2001; Peters 2005; Thiery et al. 2005; Rivers et al. 2006).

Bei der Art der intensivtherapiepflichtigen Komplikationen waren in der eigenen Untersuchung respiratorische Insuffizienz und Sepsis vorrangige Ereignisse, gefolgt von Reanimation, Blutung und Kreislaufinsuffizienz. Auch in den vergleichend herangezogenen Arbeiten waren dies die Hauptgründe für eine Verlegung auf die Intensivstation. Die Komplikationen Sepsis und respiratorische Insuffizienz führten in der eigenen Arbeit häufig zum Versterben der Patienten (Sepsis 54,5 % und respiratorische Insuffizienz 48,6 % Mortalität). Dies steht in Einklang mit der bekannt schlechten Prognose des Organ - / Multiorganversagens im Rahmen einer Sepsis bzw. im septischen Schock (Hinds et al. 1998; Staudinger et al. 2000; Larché et al. 2003; Maschmeyer et al. 2003; Berghmans et al. 2004; Dellinger 2004; Regazzoni et al. 2004; Gordon et al. 2005) und den nachteiligen Auswirkungen der dabei oftmals notwendigen invasiven maschinellen Beatmung während eines respiratorischen Versagens.

Auch die Prognose der eigenen initial reanimationspflichtigen Patienten war sehr schlecht. Fünf der sieben Patienten verstarben, entsprechend einer Mortalität von 71,4 %.

Die Art der Grunderkrankung hatte in der eigenen Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität während des ITS Aufenthaltes. Patienten die der „Leukämiegruppe“ und „Lymphomgruppe“ zugehörig waren, wurden zahlenmäßig häufiger intensiv-medizinisch betreut als Patienten mit soliden Tumoren. Statistisch waren Unterschiede im Outcome dabei nicht auffällig (Tab. 62). Aus Tab. 61 geht andererseits hervor, dass in Patientenkollektiven mit einem vergleichsweise hohen Anteil an soliden Tumoren (z.B. Sculier et al. 2000, Soares et al. 2004 und Soares et al. 2006) niedrigere Raten der ITS Mortalität zu verzeichnen waren.

Hinsichtlich des Langzeitüberlebens war in der eigenen Untersuchung bei Betrachtung der Kaplan Meier Analyse der einzelnen Diagnosegruppen (Abb. 25, S. 54 und Abb. 26, S. 55) sowie der Patientenzahlen mit Langzeitüberleben (Tab. 60, S. 64) ein Vorteil der „Lymphomgruppe“ und der Gruppe „solide Tumoren“ auffällig. Dieser war aber nicht signifikant. Ergänzend wird in der Tab. 62 die 30- Tage und 6- Monate Mortalität in den Diagnosegruppen aufgeführt, für die sich ebenfalls keine statistisch zu sichernden Unterschiede ergaben.

Tab. 62: Zusammenfassung der ITS-, 30- Tage und 6-Monate Mortalität der Diagnosegruppen

	Leukämie	Lymphom	solider Tumor	
ITS überlebt	25 (59,5 %)	18 (50 %)	8 (67 %)	51 Patienten
ITS nicht überlebt	17 (40,5 %)	18 (50 %)	4 (33 %)	39 Patienten
	42 (100 %)	36 (100 %)	12 (100 %)	p = 0,586
30 Tage überlebt	16 (38,1 %)	14 (38,9 %)	6 (50 %)	36 Patienten
30 Tage nicht überlebt	26 (61,9 %)	22 (61,1 %)	6 (50 %)	54 Patienten
	42 (100 %)	36 (100 %)	12 (100 %)	p = 0,797
6 Monate überlebt	10 (23,8 %)	12 (33,3 %)	5 (41,7 %)	27 Patienten
6 Monate nicht überlebt	32 (76,2 %)	24 (66,7 %)	7 (58,3 %)	63 Patienten
	42 (100 %)	36 (100 %)	12 (100 %)	p = 0,420

Azoulay et al. (2000), Evison et al. (2001), Kroschinsky et al. (2002), Massion et al. (2002), Silvast et al. (2003) und Shaw et al. (2001) untersuchten in ihren Studien ebenfalls den Einfluss der Grunderkrankung auf das Outcome kritisch erkrankter Krebspatienten. Auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass nicht die vorliegende Grunderkrankung sondern die

eingetretene Komplikation für die ITS Mortalität maßgebend ist. Azoulay et al. (2000) konnte das auch für die 30 Tage Mortalität belegen. Umgekehrt zeigten ihre Untersuchungen, dass das Langzeitüberleben nicht von der akuten Komplikation sondern von der Krebserkrankung und ihrem Verlauf abhängt. Allerdings wurde in anderen Arbeiten eine progrediente Tumorerkrankung als negativer prognostischer Faktor für die intensivmedizinische Intervention identifiziert (Hinds et al. 1998; Groeger et al. 1999; Depuydt et al. 2004; Soares et al. 2005; Soares et al. 2006). Für die eigene Untersuchung kann man davon ausgehen, dass bei Patienten mit einem Progress der Grunderkrankung die Indikation zur Verlegung auf die Intensivstation in besonderem Maße abgewogen worden ist, dass aber Patienten mit einem kurativem Behandlungsansatz, einer kompletten Remission oder einer stabilen Erkrankung zwingend verlegt wurden, um nach überstandener Komplikation den für die Grunderkrankung erzielten Prognosegewinn nutzbar zu machen.

In der eigenen Untersuchung wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, ob der Zeitpunkt des Beginns einer intensivmedizinischen Behandlung bei kritisch kranken Patienten mit einer malignen Erkrankung als prognostischer Faktor für das Outcome erkennbar ist. Zu diesem Zweck wurde das Patientengut in zwei Gruppen unterteilt, die Gruppe der „früh verlegten“ (≤ 14 Stunden) und die der „spät verlegten“ (> 14 Stunden) Patienten. Beide Gruppen umfassen 45 Patienten. Bezüglich der Merkmale Alter, Geschlecht und Verteilung der Grunderkrankungen fand sich weitestgehend eine Übereinstimmung. Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und Sepsis waren vor allem in der Gruppe spät verlegt anzutreffen (21 spät vs. 14 früh und 15 spät vs. 7 früh). Reanimationen bzw. Blutungen gehörten hingegen vorrangig zu den früh verlegten Komplikationen (7 früh vs. 0 spät bzw. 4 früh vs. 1 spät).

Mit Blick auf die ITS Mortalität ergab sich ein Trend zur erhöhten ITS Mortalität bei „spät verlegten“ Patienten ($p = 0,088$). Während in der Gruppe der „früh verlegten“ 33,3 % auf der Intensivstation verstarben, waren es in der Gruppe „spät verlegten“ 53,3 %.

Die 30 - Tage - und die 6 - Monate - Mortalität wurden vom Verlegungszeitpunkt nicht beeinflusst. Dies ist als Beleg dafür zu werten, dass das akute Ereignis zwar durch eine intensivmedizinische Therapie positiv beeinflussbar ist, und dass umso besser, je rascher sie erfolgt, dass jedoch der weitere Verlauf, nach überstandener Komplikation von der Grunderkrankung und ihrer Prognose abhängig ist. Hierfür spricht auch das höhere mediane Gesamtüberleben von 13 Monaten in der Gruppe der „spät verlegten“ Patienten vs. 5 Monaten in der Gruppe der „früh verlegt“. Zum Endpunkt des Beobachtungszeitraumes (01.01.2006) lebten noch 15 Patienten, von denen allerdings 9

zur Gruppe der „früh verlegten“ und 6 zu den „spät verlegten“ Patienten gehörten. Die Frage, inwieweit der Zeitpunkt des Beginns einer intensivmedizinischen Behandlung das Outcome beeinflusst, wurde von anderen Untersuchern bisher vorrangig unter Einzelgesichtspunkten betrachtet. So konnten z. Bsp. Rivers et al. (2006) und Dellinger (2004) zeigen, dass die frühzeitig begonnene Therapie der Sepsis das Überleben entscheidend beeinflusst. Chalfin et al. (2007) berichtete über erhöhte Mortalitätsraten und verlängerte ITS Behandlungszeiten bei Patienten die mit > 6 Stunden Verzögerung von der Notaufnahme auf die ITS transferiert wurden, allerdings handelte es sich hierbei nicht um ein hämatologisch / onkologisches Patientenkollektiv. Azoulay et al. (2004) stellte in seinen Untersuchungen fest, dass sich durch eine zu lange Ausdehnung einer nicht-invasiven Beatmung und den dadurch verzögerten Beginn der erforderlichen invasiven Beatmung, die Mortalität erhöhen kann und daher bei bestehender Notwendigkeit die frühzeitige Einleitung einer invasiven Behandlung wichtig ist.

Hinsichtlich der Verknüpfungen von Verlegungszeitpunkt, Häufigkeiten bestimmter Merkmale der Intensivtherapie (Katecholamingabe, invasive Beatmung, Substitution zellulärer Blutbestandteile, Nierenersatztherapie, Bestehende Leukopenie und G-CSF Gabe) und der ITS Mortalität ergab sich in der eigenen Untersuchung, dass Katecholamine häufiger in der Gruppe der „spät verlegten“ Patienten verwendet wurden (68,9 % vs. 44,4 %). Statistisch konnte diese Aussage nicht gesichert werden ($p = 0,33$). Es zeigte sich aber für beide Gruppen (früh und spät), dass die Notwendigkeit der Kreislaufunterstützung mittels Vasopressoren signifikant mit der ITS Mortalität verknüpft war. So verstarben in der Gruppe „früh verlegt“ 55 % der katecholaminpflichtigen Patienten, während nur 16 % der Patienten ohne Katecholamingabe auf der ITS verstarben ($p = 0,010$). In der Gruppe „spät verlegt“ war dieser Zusammenhang noch deutlicher. Hier verstarben 74,2 % der Patienten mit Vasopressorentherapie, im Vergleich zu 7,1 % ohne diese ($p < 0,0001$).

Ein vergleichbares Bild ergab sich bei Betrachtung des Merkmals invasive Beatmung. Die spät verlegten Patienten wurden häufiger (57,8 % vs. 44,4 %) und im median länger beatmet (mediane Beatmungszeiten: spät 74 h vs. früh 37 h). Auch diese Unterschiede waren nur als Trend zu sichern. Jedoch zeigte sich auch für dieses Merkmal, dass die Notwendigkeit zur invasiven Beatmung unabhängig vom Verlegungszeitpunkt signifikant mit einer höheren ITS Mortalität verknüpft war („spät“: 73 % vs. 26,3 %, $p = 0,003$; „früh“: 60 % jeweils invasiv beatmete Patienten vs. 12 % nicht invasiv beatmete Patienten, $p = 0,001$).

Die Merkmale Katecholaminbedarf und invasive Beatmung erweisen sich gegenüber dem Verlegungszeitpunkt als prognostisch dominant.

Die Notwendigkeiten zur invasiven Beatmung oder zur Katecholamingabe wurden bei Tumorpatienten schon durch zahlreiche Arbeiten als signifikant prognostisch ungünstige Faktoren gesichert (Shapira et al. 1993; Epner 1996; Wagner et al. 1996; Ewig et al. 1998 (1); Ewig et al. 1998 (2); Hinds et al. 1998; Jackson et al. 1998; Price et al. 1998; Azoulay et al. 1999; Groeger et al. 1999; Kress et al. 1999; Azoulay et al. 2000; Boussat et al. 2000; Staudinger et al. 2000; Darmon et al. 2002; Khassawneh et al. 2002; Kroschinsky et al. 2002; Benoit et al. 2003; Maschmeyer et al. 2003; Regazzoni et al. 2004; Rabbat et al. 2005; Soares et al. 2005; Soares et al. 2005; Benoit et al. 2006; Pène et al. 2006; Soares et al. 2006; Lecuyer et al. 2007). Begünstigend hierfür waren die oft eingeschränkten Organfunktionen der Malignompatienten. Eine durch pulmonale und kardiale Vorerkrankungen bzw. Metastasen und Chemotherapeutika beeinträchtigte Lungenfunktion schon vor Eintritt einer Komplikation ist in einem Teil der Fälle gegeben. Wird dann im Rahmen einer respiratorischen Insuffizienz (durch Infekt, Sepsis, Nierenversagen, kardiale Insuffizienz, etc.) eine mechanische Beatmung notwendig, so bedingen diese genannten Faktoren sowohl schlechtere Beatmungsverhältnisse und auch ein erschwertes Weaning. Zudem erhöht sich das Risiko, dass ein weiteres Organversagen (Kreislaufinsuffizienz, Nierenversagen, Leberversagen) folgt, was sich auf das Outcome zusätzlich negativ auswirkt. Die Studien von Wagner et al. (1996), Hinds et al. (1998), Evison et al. (2001), Khassawneh et al. (2002), Benoit et al. (2003), Berghmans et al. (2004), Gruson et al. (2004), Regazzoni et al. (2004) und Lecuyer et al. (2007) belegen, dass die Anzahl der Organversagen das Überleben maßgeblich beeinflusst und dass mit steigender Zahl die Sterblichkeit zunimmt.

Dies verdeutlicht sich auch in der eigenen Arbeit. Abb. 38 stellt dazu die Häufigkeiten der Organ-unterstützenden Maßnahmen, ihre Kombinationen und die jeweils beobachteten Mortalitäten dar. War nur eine Organ-unterstützende Maßnahme notwendig, so lagen die Mortalitätsraten deutlich niedriger als bei kombinierter Anwendung. Auch zeigte sich, dass insbesondere die invasive mechanische Beatmung und die Katecholaminanwendung oftmals gemeinsam notwendig waren.

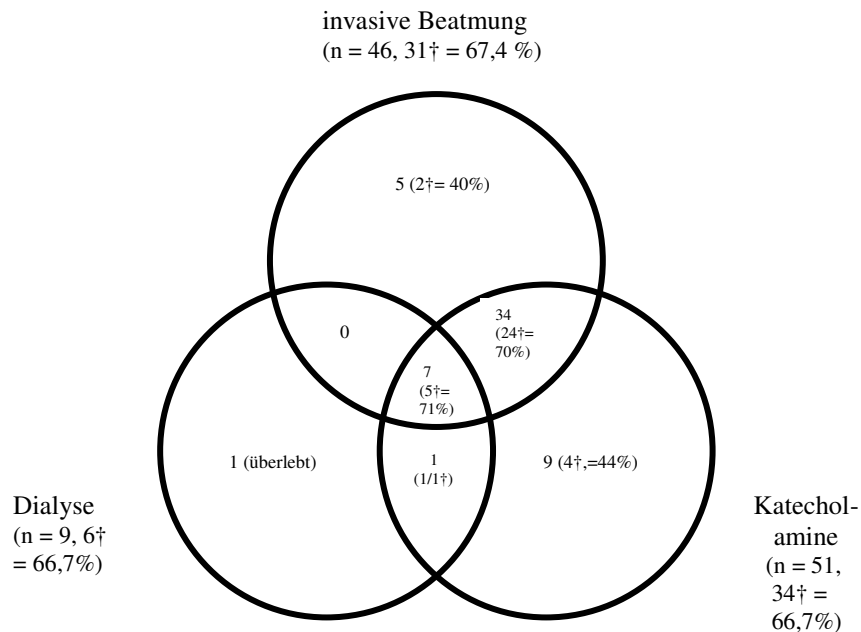


Abb. 38: Anzahl der Organversagen und ITS Mortalität

Im Gegensatz zum negativen Einfluss der invasiven Beatmung, berichteten mehrere Autoren aber auch über eine positive Auswirkung der Nicht-invasiven Beatmung, da hierdurch in vielen Fällen eine invasive konventionelle Beatmung vermieden werden konnte (Conti et al. 1998; Gruson et al. 1999; Azoulay et al. 2001; Meert et al. 2003; Depuydt et al. 2004; Meert et al. 2006).

Eine Dialyse benötigten 9 der 90 Patienten. Diese Zahl war zu gering um sie statistisch bewerten zu können. Jedoch fällt auf, dass 2 Patienten zur Gruppe „früh verlegt“ gehörten, wovon einer verstarb, wohingegen von den 7 Dialysepatienten der Gruppe „spät verlegt“ 5 (71,4 %) verstarben.

Die Betrachtung des Merkmals Substitution zellulärer Blutbestandteile zeigte, dass eine Substitution in der Gruppe „spät verlegt“ nur geringfügig häufiger erfolgte als in der Gruppe der „früh verlegten“ Patienten. Signifikante Beziehungen zwischen der ITS Mortalität und der Transfusionsnotwendigkeit innerhalb der beiden Gesamtgruppen ergaben sich nicht. Allerdings stellte sich eine signifikante Beziehung zwischen Transfusionsnotwendigkeit und ITS Mortalität bei der Subgruppenbildung dar. Wurden nur die Patienten mit Transfusionsnotwendigkeit zusammengefasst und nach Verlegungszeitpunkt unterteilt, ergibt sich eine signifikante Differenz in der ITS

Mortalität. So verstarben in dieser Subgruppe auf der ITS nur 32,1 % der „früh verlegten“ Transfusionsbedürftigen, im Vergleich zu 58,3 % der „spät verlegten“ ($p = 0,046$). Die Transfusionsnotwendigkeit wurde bisher noch nicht - wenn auch indirekt - als prognostischer Faktor der ITS Mortalität von Malignompatienten identifiziert.

Die Arbeit untersuchte auch, ob das Outcome durch das Vorhandensein einer Leukopenie beeinflusst wurde und welche Rolle der Verlegungszeitpunkt in diesem Zusammenhang spielte.

Wenn man zunächst die Gesamtgruppe („früh verlegt“ + „spät verlegt“) betrachtet, so zeigt sich, dass das Bestehen einer Leukopenie ohne prognostische Relevanz für die ITS Mortalität ist. Zwar ist die ITS Mortalität in der Gesamtgruppe bei den leukopenen Patienten prozentual größer (47,4 % † bei leukopenen Patienten vs. 40,4 % † bei nicht leukopenen Patienten), jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,527$).

Allerdings ist festzustellen, dass leukopene Patienten signifikant häufiger in der Gruppe „spät verlegt“ anzutreffen waren (25 spät vs. 13 früh, $p = 0,018$). Hier kommt der Anteil von Patienten mit therapiebedingten langen Aplasiephasen (insbesondere bei Leukämien) zum Tragen. Aber auch bei getrennter Betrachtung der beiden Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ ergibt sich weder in der Gruppe „früh verlegt“ noch in der Gruppe „spät verlegt“ eine statistisch sichere Beziehung zwischen Leukopenie und ITS Mortalität. Eine solche stellt sich erst dar, wenn man auch hier die Subgruppe der leukopenen Patienten bildet und nach dem Verlegungszeitpunkt differenziert. Die ITS Mortalität war bei den „spät verlegten“ signifikant größer als bei den „früh verlegten“: 60 % vs. 23 % ($p = 0,043$). Dass eine Leukopenie als solche die ITS Mortalität nicht signifikant beeinflusst, wurde auch in Auswertungen von Azoulay et al. (2000, 2001), Staudinger et al. (2000), Berghmans et al. (2004) und Cornet et al. (2005) deutlich. Andererseits berichteten sowohl Ewig et al. (1998), Hinds et al. (1998), Darmon et al. (2002), Benoit et al. (2003) und Maschmeyer et al. (2003) wie auch Depuydt et al. (2004), dass insbesondere eine verlängerte Neutropeniephase die Mortalität erhöht. Gewissermaßen komplementär zu diesen Feststellungen der letztgenannten Autoren wertete die eigene Untersuchung die G-CSF Gabe als Ausdruck des Bestehens einer besonders ausgeprägten Leukopenie / Neutropenie und untersuchte die G-CSF Gabe in ihrer prognostischen Beziehung zur ITS Mortalität. Die G-CSF Gabe erfolgte häufiger in der Gruppe der „spät verlegten“ Patienten (42,2 % vs. 22,2 % „früh verlegt“). Dieser Unterschied verfehlte jedoch die Signifikanzgrenze knapp ($p = 0,07$). Wie auch beim Merkmal Leukopenie waren die ITS Mortalitäten in den Gesamtgruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ nicht unterschiedlich. Das stellte sich wiederum anders dar, wenn man alle Patienten mit G-CSF Gabe als

Subgruppe zusammenfasst und nach dem Verlegungszeitpunkt differenzierte. Dann wurde eine prognostische Beziehung zwischen den Merkmalen ITS Mortalität und G-CSF Gabe als deutlicher Trend erkennbar. In dieser Subgruppe betrug die ITS Mortalität bei den „spät verlegten“ 68,4 % und bei den „früh verlegten“ 30 % ($p = 0,064$). Auch wenn die Ergebnisse für die Merkmale Leukopenie und G-CSF Gabe weitgehend übereinstimmen, ist das Therapiemerkmal G-CSF Gabe nicht als bloßes Derivat des Merkmals Leukopenie anzusehen. Es steht zusätzlich für eine besonders ausgeprägte und / oder lang anhaltende Neutropenie.

Grundsätzlich ist hinsichtlich der ITS Mortalität auch für Patienten mit malignen Erkrankungen die Aussagefähigkeit prognostischer Scores wie z. Bsp. SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II (Le Gall et al. 1993) und APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Knaus et al. 1985) von Interesse. Diese Scoresysteme wurden nicht speziell für Krebspatienten konzipiert und haben ihre Wertigkeit insbesondere bei Traumapatienten bewiesen. Für die Wertigkeit bei Krebspatienten zeigen die Studien der letzten Jahre uneinheitliche Ergebnisse. Price et al. (1998), Azoulay et al. (2000), Huaranga et al. (2000), Sculier et al. (2000), Berghmans et al. (2004), Soares et al. (2004) und Den Boer et al. (2005) stellten fest, dass die Score Systeme keine signifikante Beziehung zur ITS Mortalität hatten. Oftmals zeigten die Ergebnisse der Untersuchungen sogar, dass die Scoresysteme die Mortalität der Patienten unterschätzten. In der eigenen Untersuchung wurde zunächst mit Hilfe einer bivariaten Korrelation belegt, dass die Werte der Scoresysteme APACHE II und SAPS II bei Aufnahme vergleichbar waren. Das gilt sowohl für die am Aufnahmetag als auch für die am 7. Tag (bzw. letzten Tag) erhobenen Werte ($p < 0,001$). Beim eigenen Patientengut zeigte sich, dass die Scores (APACHE II und SAPS II an Tag 1 und 7) der verstorbenen Patienten signifikant höher waren als die der ITS - Überlebenden ($p < 0,001$; Tab. 63)

Tab. 63: Zusammenfassung der medianen Score-Werte bei ITS - Überlebenden und Verstorbenen
(Median und Quartile 25/75)

	APACHE II bei Aufnahme	APACHE II am Tag 7	SAPS II bei Aufnahme	SAPS II am Tag 7
überlebt	23 (18/31,5)	17 (9,75/25,5)	47 (38,5/61)	43,5 (32,5/48,5)
verstorben	37 (24/42)	38 (30/43)	79 (55/102)	94 (68/108)

Auch Staudinger et al. (2000) und Cornet et al. (2005) kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis. Hier lagen die einzelnen Scorewerte der verstorbenen Patienten ebenfalls

deutlich über denen der Überlebenden. Obwohl mehrere Autoren den Scoresystemen eine signifikante Beziehung zur ITS Mortalität nachweisen konnten (Moreno und Morais 1997; Blot et al. 2001; Depuydt et al. 2004; Cornet et al. 2005; Gordon et al. 2005; Owczuk et al. 2005), zeigte sich bei anderen, dass die Werte nicht geeignet waren, um die Mortalität des Einzelnen sicher vorherzusagen (Sculier et al. 2000; Lamia et al. 2006). Auch in der eigenen Arbeit waren zwar die Scorewerte der verstorbenen Patienten als Gruppe signifikant höher, jedoch überlebten auch Einzelpatienten mit sehr hohen Werten und ebenso verstarben Patienten mit niedrig berechneten Punktwerten (siehe Abb.19 – 22, S. 41). Dennoch war für die eigene Untersuchung festzustellen, dass die Todesrate für die einzelnen Punktwerte des APACHE II Score (hier am Tag 7 bzw. letzten Tag) gut mit den Angaben für die Todesraten in diesen Punktwertbereichen im Anleitungsbogen für den APACHE II Score übereinstimmen. Insgesamt müssen die hier untersuchten Scoresysteme in ihrer Aussagefähigkeit als eine nützliche Orientierungshilfe gelten. Gerade die wiederholte Berechnung der Werte im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung ist von Nutzen. Dies kann einerseits helfen, das Outcome besser abzuschätzen und kann andererseits in Entscheidungen einfließen, ob bei kritisch erkrankten Patienten eine weitere Intensivierung der Therapie adäquat ist (Rubenfeld und Crawford 1996; Lamia et al. 2006). Hinsichtlich des Verlegungszeitpunktes zeigte sich in dieser Arbeit, dass sich die Scorewerte sowohl für APACHE II als auch für SAPS II am Aufnahmetag auf die Intensivstation in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ nur gering unterschieden. Während sich die Werte der frühzeitig verlegten Patienten bis zum 7. Tag verbesserten, verschlechterten sie sich bei den später verlegten Patienten (siehe Tab. 63). Dies war jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Aufnahmescores nach APACHE II und SAPS II wurden neben dem Patientenalter auch als metrische Variable in die multifaktorielle Analyse als prognostischen Faktoren der ITS Mortalität einbezogen. Zusammen mit den kategorialen Variablen invasive Beatmung, Katecholamingabe (jeweils signifikante Beziehung zur ITS Mortalität als Einzelfaktor) und dem Verlegungszeitpunkt (Beziehung zur ITS Mortalität als Trend, $p = 0,088$) wurden diese 6 Faktoren in unterschiedlichen Kombinationen zu je 3 Faktoren (siehe Tab. 56, S. 48) einer binär logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Dabei ergaben sich 3 Kombinationen mit einem Bestimmtheitsmaß der ITS Mortalität $> 0,5$ (was als Grenzwert einer „sehr guten“ Vorhersage gilt). Die größte Vorhersagewahrscheinlichkeit ermittelte sich mit einem Nagelkerkes-R-Quadrat von 0,556 für die Variablenkombination: SAPS II bei Aufnahme, Katecholamingabe („ja“) und dem Verlegungszeitpunkt („spät verlegt“).

Das aus den Regressionsanalysen erhaltene Bestimmtheitsmaß ist eine Größe als Ganzes, die eine klinisch unterschiedliche prognostische Penetranz von Einzelfaktoren nicht verdeutlicht. Betrachtet man die prognostische Penetranz der Merkmale der Intensivtherapie im Einzelnen, ergibt sich folgendes Bild:

Da sind zum einen die Merkmale „invasive Beatmung“ und „Katecholaminbedarf“, deren Bezug zur ITS Mortalität sowohl in der Gesamtgruppe als auch in den Verlegungsgruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“ hochsignifikant ist und bei denen in den merkmalsbezogenen Subgruppen die Differenzierung nach dem Verlegungszeitpunkt diese Merkmale prognostisch nicht zusätzlich qualifiziert. Die Notwendigkeit zu diesen beiden Einzelmerkmalen war entweder interventionell gegeben oder sie entstand im Verlauf einer prozesshaften Entwicklung. Sie war aber immer unabhängig vom Verlegungszeitpunkt von eigenständiger prognostischer Dominanz. Davon zu unterscheiden sind die Merkmale „Substitution zellulärer Blutbestandteile“, „Bestehende Leukopenie“ und „G-CSF Gabe“, denen als Einzelmerkmal keine statistisch signifikante Beziehung zur ITS Mortalität zukam, sowohl in der Gesamtgruppe als auch in den nach Verlegungszeitpunkt differenzierten Gruppen. Diese ergab sich aber in den merkmalsbezogenen Subgruppen bei Differenzierung nach dem Verlegungszeitpunkt für die Gruppe „spät verlegt“. Diese Merkmale können als Ausdruck einer physiologischen Belastungssituation / eines physiologischen Ungleichgewichts gelten, die per se bei der ITS Mortalität nicht zum Tragen kommen, aber über die Verbindung mit Kofaktoren, in diesem Falle mit dem Merkmal „späte Verlegung“ / verzögerter Interventionsbeginn. Betrachtet man das Merkmal des Verlegungszeitpunktes („früh“ vs. „spät“) als solches, so stellt sich für die „späte“ Verlegung die prognostische Beziehung zur ITS Mortalität als Trend dar ($p = 0,088$). Als Bestandteil von Merkmalskombinationen im Rahmen der multifaktoriellen Analysen zu prognostischen Faktoren der ITS Mortalität waren für die „späte Verlegung“ auch Signifikanzen zu sichern (Tab. 56, S. 48).

Die intensivtherapiepflichtige Komplikation hatte bei Patienten mit ITS – Überleben keine Auswirkung auf das Langzeitüberleben (Ende des Beobachtungszeitraums). Eine Beziehung zwischen erforderlicher intensivtherapeutischer Intervention und Langzeitüberleben war statistisch weder zu sichern bei vergleichender Betrachtung der Verläufe in Bezug auf vorbestehende Merkmale (Geschlecht, Diagnosegruppe, Grunderkrankungsbezogene Therapie vor Verlegung, Art der Komplikation) und des Verlegungszeitpunkts noch beim Vergleich der Verläufe von Patientengruppen mit und ohne Nachweis eines untersuchten Intensivtherapiemerkmals (Beatmung, Katecholamingabe, Substitution zellulärer Blutbestandteile, Nierenersatztherapie, Bestehende Leukopenie, G-CSF Gabe).

Bei beiden Betrachtungsweisen stellt sich übereinstimmend dar, dass die Überlebenskurven noch in zeitlicher Nähe zur intensivtherapeutischen Intervention steilere Abfälle aufweisen, dass diese dann aber in einen flacheren Verlauf mit zum Teil registrierbarer Plateaubildung übergehen (Ausnahmen: Patienten mit Stammzelltransplantation und Patienten mit Dialysepflichtigkeit).

Unterschiede in den Kurvenverläufen waren in keinem Fall signifikant.

Auch wenn die hier registrierten Langzeitverläufe (Ende des Beobachtungszeitraums) nicht mit Langzeitverläufen identisch zugeordneter Patienten ohne ITS – Intervention verglichen werden können, sprechen diese Kurvenverläufe dafür, dass bei ITS – Überlebenden nach Stabilisierung des Gesamtzustandes der Langzeitverlauf durch die Eigengesetzlichkeit der Grunderkrankung oder durch die physiologische / pathophysiologische Situation des Patienten bestimmt wird.

Mit Blick auf die Ergebnisse der Arbeit lässt sich insgesamt feststellen, dass diese einerseits die Erhebungen und Feststellungen anderer Autoren bestätigen und ergänzen, dass sie aber zusätzlich den zeitlichen Abstand zwischen Ereigniseintritt und Interventionsbeginn als immanenten Faktor der Prognose in besonderem Maße erkennbar machen. Letzteres sowohl durch die prognostische Wichtung des Verlegungszeitpunktes als Einzelfaktor, als auch über seine Einbeziehung in multifaktorielle Analysen.

7. Schlussfolgerungen

Im Behandlungsverlauf von Patienten mit einer malignen Erkrankung ist mit dem Eintreten intensivtherapiepflichtiger Komplikationen zu rechnen. Grunderkrankungsbedingte organ- oder systempathologische Veränderungen sowie Folgezustände der Therapie prädisponieren dazu.

Die Prognose der intensivtherapiepflichtigen Intervention quod vitam (ITS Mortalität) ist dabei nicht abhängig von der Art der malignen Grunderkrankung und einer vor der Intervention durchgeführten Chemotherapie (für Patienten mit Zustand nach Stammzelltransplantation ist die Arbeit wegen des geringen Anteils solcher Patienten nicht aussagefähig). Die intensivtherapeutischen Interventionen haben bei ITS – Überlebenden keinen Einfluss auf den Langzeitverlauf der Grunderkrankung.

Für die intensivtherapeutische Intervention sind auch bei Patienten mit malignen Erkrankungen als quod vitam (ITS Mortalität) prognostisch negative Faktoren mit Signifikanz die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder / und die Katecholamingabe zu benennen. Ebenfalls nachteilig für die Prognose quod vitam (ITS Mortalität) ist eine längere Latenz zwischen Ereigniseintritt und intensivtherapeutischer Intervention („späte“ Verlegung“). Diese Aussage gilt zum einen für das Merkmal „späte Verlegung“ als solches und bestätigt sich zum anderen dadurch, dass Merkmale der physiologischen Belastung / des physiologischen Ungleichgewichts (hier: Substitution zellulärer Blutbestandteile, vorbestehende Leukopenie und G-CSF Gabe) erst in Verbindung mit dem Merkmal „späte Verlegung“ (= verzögerter Interventionsbeginn) als signifikant negative Prognosefaktoren der ITS Mortalität identifiziert werden können. Die prognostisch negative Auswirkung einer „späten Verlegung“ quod vitam (ITS Mortalität) wird auch in der multifaktoriellen Analyse deutlich.

Die prognostischen Scores nach APACHE II und SAPS II sind im Rahmen von intensivtherapiepflichtigen Interventionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen für Aussagen zur Prognose quod vitam nutzbar.

Die Einbeziehung der eigenen Untersuchungsergebnisse in Überlegungen zum Prognosegewinn einer intensivtherapeutischen Intervention bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen ist insbesondere in Fällen mit einer prozesshaften Entwicklung der intensivtherapiepflichtigen Komplikation (z. Bsp. Sepsis, Kreislaufinsuffizienz) gegeben, bei denen über einen optimalen Interventionszeitpunkt Prognosegewinn erzielt werden kann.

8. Literaturverzeichnis

Azoulay E, Recher C, Alberti C, Soufir L, Leleu G, Le Gall JR, Fermand JP, Schlemmer B. 1999. Changing use of intensive Care for hematological patients: the example of multiple myeloma. *Intensive Care Med* 25: 1395 - 1401.

Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barboteu M, Cottu P, Levy V, Le Gall JR, Brochard L, Schlemmer B. 2000. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 26: 1817 - 1823.

Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, Chevret S, Le Gall JR, Brochard L, Schlemmer B. 2001. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 29(3): 519 - 525.

Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, Yang K, Meignin V, Ciroidi M, Le Gall JR, Tazi A, Schlemmer B. 2004. The Prognosis of Acute Respiratory Failure in Critically Ill Cancer Patients. *Medicine* 83(6): 360 - 370.

BaHammam AS, Basha SJ, Masood MI, Shaik SA. 2005. Outcome of patients with hematological malignancies admitted to the intensive care unit with life-threatening complications. *Saudi Medical Journal* 26(2): 246-250.

Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. 2003. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 31(1): 104-112.

Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, Offner FC, Lameire NH, Vandewoude KH, Dhondt AW, Noens LA, Decruyenaere JM. 2005. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 20: 552-558.

Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, Offner FC, Boterberg T, De Cock CA, Noens LA, Janssens AM, Decruyenaere JM. 2006. Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 32: 93-99.

Berghmans T, Meert AP, Markiewicz E, Sculier JP. 2004. Continuous venovenous haemofiltration in cancer patients with renal failure: a single-centre experience. *Support Care Cancer* 12: 306-311.

Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. 2004. Is a specific oncological scoring system better at predicting the prognosis of cancer patients admitted for an acute medical complication in an intensive care unit than general gravity scores? *Support Care Cancer* 12: 234-239.

Blot F, Cordonnier C, Buzin A, Nitenberg G, Schlemmer B, Bastuji-Garin S. 2001. Severity of illness scores: Are they useful in febrile neutropenic adult patients in hematology wards? A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 29: 2125-2131.

Boussat S, El'rini T, Dubiez A, Depierre A, Barale F, Capellier G. 2000. Predictive factors of death in primary lung cancer patients on admission to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 26: 1811-1816.

Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A, Baumann BM, Dellinger RP. 2007. Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 35(6): 1477-1483.

Conti G, Marino P, Cogliati A, Dell'Utri D, Lappa A, Rosa G, Gasparetto A. 1998. Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a pilot study. *Intensive Care Med* 24: 1283-1288.

Cornet AD, Issa AI, van de Loosdrecht AA, Ossenkoppele GJ, Strack van Schijndel RJM, Groeneveld ABJ. 2005. Sequential organ failure predicts mortality of patients with haematological malignancy needing intensive care. *Eur J Haematol* 74: 511-516.

Darmon M, Azoulay E, Alberti C, Fieux F, Moreau D, Le Gall JR, Schlemmer B. 2002. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 28: 1775-1780.

Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, de Miranda S, Galicier L, Raffoux E, Le Gall JR, Schlemmer B, Azoulay E. 2005. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 33(11): 2488-2493.

- Dellinger RP. 2004. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32: 858-873.
- Den Boer S, De Keizer NF, De Jonge E. 2005. Performance of prognostic models in critically ill cancer patients - a review. *Critical Care* 9: R458-R463.
- Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Colardyn FA. 2004. Outcome in Noninvasively and Invasively Ventilated Hematologic Patients With Acute Respiratory Failure. *Chest* 126: 1299-1306.
- Epner DE, et al (1996). "Outcome of mechanical ventilation for adults with hematologic malignancy. *J Invest Med* 44: 254-260.
- Evison JM, Rickenbacher P, Ritz R, Gratwohl A, Haberthür C, Elsasser S, Passweg JR. 2001. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. *Swiss Med Wkly* 131: 681-686.
- Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebjary M, Rovira M, Carreras E, Rano A, Xaubet A. 1998. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J* 12: 116-122.
- Ewig S, Glasmacher A, Ulrich B, Wilhelm K, Schäfer H, Nachtsheim K-H. 1998. Pulmonary Infiltrates in Neutropenic Patients With Acute Leukemia During Chemotherapy. *Chest* 144: 444-451.
- Gordon AC, Oakervee HE, Kaya B, Thomas JM, Barnett MJ, Rohatiner AZS, Lister TA, Cavenagh JD, Hinds CJ. 2005. Incidence and outcome of critical illness amongst hospitalised patients with haematological malignancy: a prospective observational study of ward and intensive care unit based care. *Anaesthesia* 60: 340-347.
- Groeger JS, White P Jr., Nierman DM, Glassman J, Shi W, Horak D, Price K. 1999. Outcome for Cancer Patients Requiring Mechanical Ventilation. *J Clin Oncol* 17: 991-997.
- Gruson D, Hilbert G, Portel L, Boiron JM, Bebear CM, Vargas F, Bebear C, Reiffers J, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. 1999. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients." *Eur Respir J* 13: 883-887.

Gruson D, Vargas F, Hilbert G, Bui N, Maillot T, Mayet T, Pillet O, Chene G, Gbikpi-Benissan G. 2004. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Intensive Care Med* 30: 965-971.

Heinemann V. 2001. *Intensivmedizin bei Krebspatienten. Manuel Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie*, Tumorzentrum München: 244-249.

Hinds CJ, Martin R, Quinton P. 1998. Intensive care for patients with medical complications of haematological malignancy: is it worth it. *Schweiz Med Wochenschr* 128: 1467-1473.

Huaranga AJ, Leyva FJ, Giralt SA, Blanco J, Signes-Costa J, Velarde H, Champlin RE. 2000. Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 28(4): 1014-1017.

Jackson SR, Tweeddale MG, Barnett MJ, Spinelli JJ, Sutherland HJ, Reece DE, Klingemann H-G, Nantel SH, Fung HC, Toze CL, Phillips GL, Shepherd JD. 1998. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transplantation* 21: 697-704.

Khassawneh BY, White P Jr., Anaissie EJ, Barlogie B, Hiller FC. 2002. Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Chest* 121: 185-188.

Knaus WA, et al. 1985. APACHE II, a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 812-829.

Kongsgaard UE und Meidell NK. 1999. Mechanical ventilation in critically ill cancer patients: outcome and utilisation of resources. *Support Care Cancer* 7: 95-99.

Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall JB. 1999. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 160: 1957-1961.

Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G, Ehninger G, Schuler U. 2002. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* 28: 1294-1300.

Lamia B, Hellot M-F, Girault C, Tamion F, Dachraoui F, Lenain P, Bonmarchand G. 2006. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med* 32: 1560-1568.

Larché J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, Darmon M, Le Gall JR, Schlemmer B. 2003. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 29: 1688-1695.

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter Study. *Journal of American Medical Association* 270(29): 2957-2963.

Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgenico JP, Garrigues B, Gouzes C, Lepage E, Moine P, Villers D. 2005. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Critical Care* 9: 645-652.

Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Le Gall JR, Schlemmer B, Azoulay E. 2007. The ICU Trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 35(3): 1-7.

Maschmeyer G, Bertschat F-L, Moesta KT, Häusler E, Held TK, Nolte M, Osterziel K-J, Papstein V, Peters M, Reich G, Schmutzler M, Sezer O, Stula M, Wauer H, Wörtz T, Wischnewsky M, Hohenberger P. 2003. Outcome analysis of 189 consecutive cancer patients referred to the intensive care unit as emergencies during a 2 - year period. *European Journal of Cancer* 39: 783-792.

Massion PB, Dive AM, Doyen C, Bulpa P, Jamart J, Bosly A, Installé E. 2002. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 30(10): 2260-2270.

Meert AP, Close L, Hardy M, Berghmans T, Markiewicz E, Sculier JP. 2003. Noninvasive ventilation: application to the cancer patient admitted in the intensive care unit. *Support Care Cancer* 11: 56-59.

Meert AP, Berghmans T, Hardy M, Markiewicz E, Sculier JP. 2006. Non-invasive ventilation for cancer patients with life-support techniques limitation. *Support Care Cancer* 14: 167-171.

Moreno R und Morais P. 1997. Outcome prediction in intensive care: results of prospective, multicentre, Portuguese study. *Intensive Care Med* 23: 177-186.

Nichols DJ, Maziarz RT, Haupt MT. 2007. Mechanical ventilation in hematopoietic stem cell transplant patients: is there need for reevaluation. *Chest* 116: 857-859.

Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, Wadrzyk A, Wujtewicz M. 2005. Patients with haematological malignancies requiring invasive mechanical ventilation: differences between survivors and non-survivors in intensive care unit. *Support Care Cancer* 13: 332-338.

Pène F, Aubron C, Azoulay E, Blot G, Thiéry G, Raynard B, Schlemmer B, Nitenberg G, Buzyn A, Arnaud P, Socié G, Mira J-P. 2006. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *Journal of Clinical Oncology* 24(4): 643-649.

Peters SG. 2005. Intensive care or end-of-life care for critically ill cancer patients. *Crit Care Med* 33(3): 678-679.

Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS. 1998. Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 158: 876-884.

Rabbat A, Chaoui D, Montani D, Legrand O, Lefebvre A, Rio B, Roche N, Lorut C, Marie J-P, Huchon G. 2005. Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care. *British Journal of Haematology* 129: 350-357.

Rabe C, Mey U, Paashauss M, Musch A, Tasci S, Glasmacher A, Schmidt-Wolf IGH, Sauerbruch T, Dumoulin FL. 2004. Outcome of patients with acute myeloid leukaemia and pulmonary infiltrates requiring invasive mechanical ventilation - a retrospective study. *Journal of Critical Care* 19(1): 29-35.

Regazzoni CJ, Irrazabal C, Luna CM, Poderoso JJ. 2004. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Support Care Cancer* 12: 833-839.

Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T, Werdan K. 2005. Diagnose und Therapie der Sepsis. S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI).

Rivers EP, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. 2006. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: Converting science to reality. *Chest* 129: 217-218.

Rubinfeld G und Crawford S. 1996. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med*(125): 625-633.

Sculier JP. 1995. Intensive care and Oncology. *Support Care Cancer* 3: 93-105.

Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E, Berghmans T. 2000. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28(8): 2786-2792.

Schapira DV, Studnicki J, Bradham DD, Wolff P, Jarrett A. 1993. Intensive care, survival and expense of treating critically ill cancer patients. *Journal of American Medical Association* 269(6): 783-786.

Shaw A, Weavind L, Feeley T. 2001. Mechanical ventilation in critically ill cancer patients. *Current Opinion in Oncology* 13: 224-228.

Silfvast T, Pettilä V, Ihalainen A, Elonen E. 2003. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 47: 301-306.

Soares M, Fontes F, Dantas J, Gadelha D, Cariello P, Nardes F, Amorim C, Toscano L, Rocco JR. 2004. Performance of six severity-of-illness scores in cancer patients requiring admission to the intensive care unit: a prospective observational study. *Critical Care* 8: 194-203.

Soares M, Salluh JIF, Spector N, Rocco JR. 2005 (1). Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for > 24 hours. *Crit Care Med* 33(3): 520-526.

Soares M, Salluh JIF, Ferreira CG, Luiz RR, Spector N, Rocco JR. 2005 (2). Impact of two different comorbidity measures on the 6-month mortality of critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 31: 408-415.

Soares M, Carvalho MS, Salluh JIF, Ferreira CG, Luiz RR, Rocco JR, Spector N. 2006 (1). Effect of age on survival of critically ill patients with cancer. *Crit Care Med* 34(3): 715-721.

Soares M, Salluh JIF, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. 2006 (2). Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *Journal of Clinical Oncology* 24(24): 4003-4010.

Staudinger T, Stoiser B, Müllner M, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, Burgmann H, Wilfing A, Kofler J, Thalhammer F, Frass M. 2000. Outcome and prognostic factor in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 28(5): 1322-1328.

Studnicki J, Schapira DV, Straumfjord JV, Clark RA, Marshburn J, Werner DC. 1994. A national profile of the use of intensive care by medicare patients with cancer. *Cancer* 74: 2366-2373.

Thiéry G, Azoulay E, Darmon M, Ciroldi M, De Miranda S, Lévy V, Fieux F, Moreau D, Le Gall JR, Schlemmer B. 2005. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 23(19): 4406-4413.

Vallot E, Paesmans M, Berghmans T, Sculier JP. 2003. Leucopenia is an independent predictor in cancer patients requiring invasive mechanical ventilation: a prognostic factor analysis in a series of 168 patients. *Support Care Cancer* 11: 236-241.

Wagner A, Staudinger T, Kofler J, Keil F, Röggl G, Röggl M, Locker GJ, Kalhs P, Müllner M, Binder M, Frass M. 1996. Ergebnisse der intensivmedizinischen Betreuung von Patienten nach Knochenmarktransplantation. *Wiener Klinische Wochenschrift* 108(21): 677-682.

9. Anhang

9.1 Tabellenverzeichnis

<u>Nr.</u>	<u>Bezeichnung</u>	<u>Seite</u>
1	Therapie der Grunderkrankung vor intensivtherapiepflichtiger Komplikation	12
2	ITS Aufenthalt, Mortalität zu unterschiedlichen Zeitpunkten, medianes Gesamtüberleben und Endpunktüberlebende in der Gesamtgruppe	16
3	Katecholaminanwendungen in der Gruppe „früh verlegt“ (n = 45)	21
4	Katecholaminanwendungen in der Gruppe „spät verlegt“ (n = 45)	21
5	Prognostische Scores der Gruppe „früh verlegt“	22
6	Prognostische Scores der Gruppe „spät verlegt“	22
7	ITS Aufenthalt, Mortalität zu unterschiedlichen Zeitpunkten, medianes Gesamtüberleben und Endpunktüberlebende in der Gruppe „früh verlegt“	23
8	ITS Aufenthalt, Mortalität zu unterschiedlichen Zeitpunkten, medianes Gesamtüberleben und Endpunktüberlebende in der Gruppe „spät verlegt“	23
9	Merkmalsübersicht Gesamtgruppe und Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“	25
10	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität	27
11	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und Beatmung	27
12	Beziehung zwischen Beatmung und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)	28
13	Beziehung zwischen Beatmung und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)	28
14	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und Katecholaminanwendung	28
15	Beziehung zwischen Katecholaminanwendung und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)	29
16	Beziehung zwischen Katecholaminanwendung und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)	29
17	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und Transfusionsbedarf	29
18	Beziehung zwischen Transfusionsbedarf und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)	29
19	Beziehung zwischen Transfusionsbedarf und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)	30
20	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	30
21	Beziehung zwischen Nierenersatztherapie und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)	30

22	Beziehung zwischen Nierenersatztherapie und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)	30
23	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und Leukopenie	31
24	Beziehung zwischen Leukopenie und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)	31
25	Beziehung zwischen Leukopenie und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)	31
26	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und G-CSF Bedarf	32
27	Beziehung zwischen G-CSF Bedarf und ITS Mortalität (Gruppe „früh verlegt“)	32
28	Beziehung zwischen G-CSF Bedarf und ITS Mortalität (Gruppe „spät verlegt“)	32
29	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei beatmeten Patienten	33
30	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei katecholaminpflichtigen Patienten	33
31	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei transfusionspflichtigen Patienten	34
32	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei dialysepflichtigen Patienten	34
33	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei leukopenen Patienten	34
34	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität bei Patienten mit G-CSF Gabe	35
35	Prognostische Scores (Medianwert und Quartile 25/75) in den Verlegungsgruppen („früh“, „spät“)	36
36	Mediane Werte für APACHE II bei Aufnahme	39
37	ITS Mortalität und APACHE II bei Aufnahme	39
38	Mediane Werte für APACHE II Tag 7 (bzw. letzter Tag)	39
39	ITS Mortalität und APACHE II am Tag 7 (bzw. letzter Tag)	39
40	Mediane Werte für SAPS II bei Aufnahme	40
41	ITS Mortalität und SAPS II bei Aufnahme	40
42	Mediane Werte für SAPS II Tag 7 (bzw. letzter Tag)	40
43	ITS Mortalität und SAPS II am Tag 7 (bzw. letzter Tag)	40
44	Angaben zur Todesrate laut APACHE II Erhebungsbogen im Vergleich mit den Werten der eigenen Untersuchung	42
45	Beziehung zwischen Geschlecht und ITS Mortalität	44

46	Beziehung zwischen Diagnosegruppen und ITS Mortalität	44
47	Beziehung zwischen Therapie vor Komplikation und ITS Mortalität	44
48	Beziehung zwischen Komplikation und ITS Mortalität	45
49	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und ITS Mortalität	46
50	Beziehung zwischen Beatmung und ITS Mortalität	46
51	Beziehung zwischen Katecholamingabe und ITS Mortalität	46
52	Beziehung zwischen Transfusionspflicht und ITS Mortalität	47
53	Beziehung zwischen Nierenersatztherapie und ITS Mortalität	47
54	Beziehung zwischen Leukopenie und ITS Mortalität	47
55	Beziehung zwischen G-CSF Gabe und ITS Mortalität	47
56	Regressionsanalysen zur Vorhersagewahrscheinlichkeit der ITS Mortalität (Nagelkerkes-R-Quadrat)	48
57	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und 30 Tage Mortalität	50
58	Beziehung zwischen Verlegungszeitpunkt und 6 Monate Mortalität	50
59	Gesamtüberleben und Endpunktüberlebende in den Gruppen „Früh Verlegte“ und „Spät Verlegte“	50
60	Charakteristika der Langzeitüberlebenden	64
61	Übersicht Überleben (%) – eigene Untersuchung und Literaturangaben	66
62	Zusammenfassung der ITS-, 30- Tage und 6-Monate Mortalität der Diagnosegruppen	68
63	Zusammenfassung der medianen Score-Werte bei ITS - Überlebenden und Verstorbenen (Median und Quartile 25/75)	74

9.2 Abbildungsverzeichnis

<u>Nr.</u>	<u>Bezeichnung</u>	<u>Seite</u>
1	Patientenzahlen der Diagnosegruppen	11
2	Verteilung der zur Verlegung führenden Komplikationen	13
3	Fallbezogene Zeiten in Stunden zwischen Beginn der Komplikation und Verlegung auf die Intensivstation	14
4	Histogramm zur Verteilung der Zeiten zwischen Beginn der Komplikation und Verlegung auf die Intensivstation (Medianwertbestimmung gemäß SPSS)	17
5	Stärke der Diagnosegruppen (n) bei „früh verlegten“ und „spät verlegten“ Patienten	18
6	Verteilung der zur Verlegung führenden Komplikation in den Gruppen „früh verlegt“ und „spät verlegt“	20
7	APACHE II bei Aufnahme	36
8	APACHE II am Tag 7 (bzw. am letzten Tag)	36
9	SAPS II bei Aufnahme	37
10	SAPS II am Tag 7 (bzw. am letzten Tag)	37
11	Streudiagramm zu APACHE II und SAPS II am Aufnahmetag auf ITS	37
12	Streudiagramm zu APACHE II und SAPS II am Tag 7 (bzw. letzten Tag)	37
13	APACHE II im Verlauf nach Verlegungsgruppen	38
14	SAPS II im Verlauf nach Verlegungsgruppen	38
15	APACHE II bei Aufnahme und ITS Mortalität	39
16	APACHE II am Tag 7 (bzw. letzter Tag) und ITS Mortalität	39
17	SAPS II bei Aufnahme und ITS Mortalität	40
18	SAPS II am Tag 7 (bzw. letzter Tag) und ITS Mortalität	40
19	APACHE II bei Aufnahme und ITS Mortalität	41
20	APACHE II am Tag 7 (bzw. letzter Tag) und ITS Mortalität	41
21	SAPS II bei Aufnahme und ITS Mortalität	41
22	SAPS II am Tag 7 (bzw. letzter Tag) und ITS Mortalität	41
23	Komplikationsart und ITS Mortalität	45
24	Langzeitüberleben nach Geschlechtszugehörigkeit	53
25	Langzeitüberleben in Diagnosegruppen	54

26	Langzeitüberleben der Diagnosegruppen „Leukämie“ und „Lymphom“	55
27	Langzeitüberleben und antineoplastische Therapie vor Verlegung auf ITS	56
28	Langzeitüberleben und antineoplastische Therapie (ohne Transplantation) vor Verlegung auf ITS	56
29	Langzeitüberleben bei unterschiedlichen Komplikationen	57
30	Langzeitüberleben nach respiratorischer Insuffizienz und Sepsis	58
31	Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Verlegungszeitpunkt	59
32	Langzeitüberleben nach invasiver Beatmung	60
33	Langzeitüberleben nach Katecholaminpflichtigkeit	61
34	Langzeitüberleben nach Transfusionsbedürftigkeit	61
35	Langzeitüberleben nach Nierenersatztherapie	62
36	Langzeitüberleben nach Leukopenie	63
37	Anzahl der Organversagen und ITS Mortalität	72

9.3 Berechnungen zur 30 Tage - Mortalität

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der Chi – Quadrat Tests der 30 Tage Mortalität in Bezug zu den Einflussfaktoren Geschlecht, Diagnosegruppen, Grunderkrankungsbezogene Therapie, Art der Komplikation, Verlegungszeitpunkt sowie den Merkmalen der Intensivtherapie (invasive Beatmung, Katecholamingabe, Substitution zellulärer Blutbestandteile, Nierenersatztherapie, Leukopenie und G-CSF Gabe).

Ebenfalls angegeben sind die Signifikanzwerte p. Für keinen der Faktoren ergab sich eine signifikante Beziehung zur 30 Tage Mortalität.

Geschlecht	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p= 0,764
männlich	19	7	26
Weiblich	17	8	25
	36	15	51

Diagnosegruppe	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p=0,652
Leukämie	16	9	25
Lymphom	14	4	18
Solider Tumor	6	2	8
	36	15	51

Grunderkrankungsbezogene Therapie vor Verlegung auf ITS	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p=0,801
Chemotherapie	19	8	27
Stammzelltransplant.	2	0	2
keine Therapie	15	7	22
	36	15	51

Zur Verlegung auf ITS führendes Ereignis	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p=0,256
Sepsis	9	1	10
resp. Insuffizienz	12	6	18
Blutung	2	1	3
Z.n. Reanimation	1	1	2
Kreislaufinsuffizienz	4	0	4
Myokardinfarkt	2	1	3
Nierenversagen	0	2	2
Krampfanfälle, Koma	1	1	2
Durchgangssyndrom	1	0	1
Stoffwechselentgleisung	4	1	5
Überwachung	0	1	1
	36	15	51

Verlegungszeitpunkt	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p=0,221
früh verlegt	19	11	30
spät verlegt	17	4	21
	36	15	51

Beatmung	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p=0,743
invasive	10	5	15
nicht invasiv /keine	26	10	36
	36	15	51

Katecholaminbedarf	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p=0,328
ja	14	3	17
nein	22	12	34
	36	15	51

Transfusions- bedürftigkeit	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p=0,328
ja	26	8	34
nein	10	7	17
	36	15	51

Nierenersatztherapie	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p=0,203
ja	1	2	3
nein	35	13	48
	36	15	51

Leukopenie	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p=1,0
ja	14	6	20
nein	22	9	31
	36	15	51

G-CSF -Gabe	30 Tage Überleben	30 Tage Mortalität	p=0,730
ja	10	3	13
nein	26	12	38
	36	15	51

9.4 Berechnungen zur 6 Monate – Mortalität

Auch zur 6 Monate Mortalität wurden Chi – Quadrat Tests durchgeführt. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Beziehungen zwischen der Mortalität und den einzelnen Einflussfaktoren. Die nachfolgend aufgeführten Tabellen stellen die Ergebnisse nochmals zusammen.

Geschlecht	6 Monate Überleben	6 Monate Mortalität	p= 0,423
männlich	15	4	19
Weiblich	12	5	17
	27	9	36

Diagnosegruppe	6 Monate Überleben	6 Monat Mortalität	p=0,453
Leukämie	10	6	16
Lymphom	12	2	14
Solider Tumor	5	1	6
	27	9	36

Grunderkrankungsbezogene Therapie vor Verlegung auf ITS	6 Monat Überleben	6 Monate Mortalität	p=0,475
Chemotherapie	15	4	19
Stammzelltransplant.	2	0	2
keine Therapie	10	5	15
	27	9	36

Zur Verlegung auf ITS führendes Ereignis	6 Monate Überleben	6 Monate Mortalität	p=0,758
Sepsis	6	3	9
resp. Insuffizienz	7	5	12
Blutung	2	0	2
Z.n. Reanimation	1	0	1
Kreislaufinsuffizienz	3	1	4
Myokardinfarkt	2	0	2
Nierenversagen	0	0	0
Krampfanfälle, Koma	1	0	1
Durchgangssyndrom	1	0	1
Stoffwechselentgleisung	4	0	4
Überwachung	0	0	0
	27	9	36

Verlegungszeitpunkt	6 Monate Überleben	6 Monat Mortalität	p=0,128
früh verlegt	12	7	19
spät verlegt	15	2	17
	27	9	36

Beatmung	6 Monate Überleben	6 Monate Mortalität	p=1,0
invasive	7	3	10
nicht invasiv /keine	20	6	26
	27	9	36

Katecholaminbedarf	6 Monat Überleben	6 Monate Mortalität	p=0,111
ja	8	6	14
nein	19	3	22
	27	9	36

Transfusions- bedürftigkeit	6 Monate Überleben	6 Monate Mortalität	p=0,079
ja	17	9	26
nein	10	0	10
	27	9	36

Nierenersatztherapie	6 Monate Überleben	6 Monate Mortalität	p=1,0
ja	1	0	1
nein	26	9	35
	27	9	36

Leukopenie	6 Monate Überleben	6 Monate Mortalität	p=1,0
ja	11	3	14
nein	16	6	22
	27	9	36

G-CSF - Gabe	6 Monate Überleben	6 Monate Mortalität	p=1,0
ja	7	3	10
nein	20	6	26
	27	9	36

9.5 Berechnungstabelle für APACHE II

Erhobene Werte	<- Nach oben abweichend					Nach unten abweichend ->			
Punkte	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temp. rektal °C	≥41°	39-40,9°		38,5-38,9	36-38,4°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	≤29,9°
Art. Mitteldruck mmHg	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Herzfrequenz /min	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Atemfrequenz ¹⁾ /min	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenierung ²⁾	≥500	350-499	200-349		<200				
					>70	61-70		55-60	<55
pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na ⁺	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K ⁺	≥7	6,6-6,69		5,5-5,59	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		≤2,5
Kreatinin ³⁾ mg/dl	≥3.5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit %	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (x1000)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Glascow Coma Score	Punkte = 15 - aktueller GCS								

¹⁾ Beatmung oder Spontanatmung

²⁾ Wenn der $FiO_2 \geq 0,5$ ist, dann wird die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ berücksichtigt. Sie berechnet sich aus $AaDO_2 (mmHg) = pAO_2 - paO_2$ (alveolärer Sauerstoffpartialdruck - arterieller Sauerstoffpartialdruck) oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt.

Bei einem $FiO_2 < 0,5$ wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO_2 mmHg) berücksichtigt.

Die obere Zeile entspricht dem $AaDO_2$, die untere Zeile dem $paCO_2$

³⁾ Bei Akuten Nierenversagen (ANV) die Punkte verdoppeln!!!

Chronic Health Score

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operiert	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche ⁴⁾	+5
	keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent	+0
postoperativer Patient nach Notfall-OP	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+5
	keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent	+0
postoperativer Patient nach Wahleingriff	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+2
	keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent	+0

4) Die Organinsuffizienz oder der immunsupprimierte Status muß vor dieser Krankenhausbehandlung bekannt sein und mit folgenden Kriterien übereinstimmen:

* Leber:

Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck oder Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck oder Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma

* Cardiovasculär:

New York Health Association Class IV

* Atmung:

Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Treppen zu steigen oder Haushalt zu führen) oder oder bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung

* Niere:

chronische Dialyse

* Immunschwäche:

Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide) oder Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)

Age Points

≥44 Jahre = 0 Punkte
45-54 Jahre = 2 Punkte
55-64 Jahre = 3 Punkte
65-74 Jahre = 5 Punkte
≤75 Jahre = 6 Punkte

Nachdem der Zustand des Patienten anhand dieser Kriterien erhoben wurde, werden die Punkte der 3 Kategorien zusammengezählt und ergeben den APACHE II Score:

$$APACHE\ II = (Acute\ Physiology\ Score) + (Age\ Points) + (Chronic\ Health\ Points)$$

Minimum: 0 Punkte, Maximum: 71 Punkte

Ein erhöhter Wert geht einher mit einem erhöhten Risiko im Krankenhaus zu versterben.

0 - 4 = ~ 4% Todesrate	10 - 14 = ~ 15%	20 - 24 = ~ 40%	30 - 34 = ~ 75%
5 - 9 = ~ 8%	15 - 19 = ~ 25%	25 - 29 = ~ 55%	über 34 = ~ 85%

Quelle:

1. ↑ Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818-29. [PMID 3928249](#)

Übersicht APACHE II / ITS Mortalität bei Aufnahme (eigene Untersuchung)

APACHE II bei Aufnahme auf die ITS	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
2	1	0	1
10	1	0	1
12	3	0	3
15	1	0	1
16	3	3	6
17	1	1	2
18	3	0	3
19	4	1	5
20	2	2	4
21	3	0	3
22	1	0	1
23	7	1	8
24	1	1	2
25	2	1	3
26	0	2	2
27	1	0	1
28	1	0	1
29	1	1	2
31	1	0	1
32	3	2	5
33	2	0	2
34	2	0	2
35	1	0	1
36	0	1	1
37	0	3	3
38	1	0	1
39	1	2	3
40	0	2	2
41	1	3	4
42	1	2	3
43	0	2	2
44	0	2	2
46	0	1	1
47	0	1	1
54	0	1	1
	49	35	84

Übersicht APACHE II / ITS Mortalität Tag 7 (eigene Untersuchung)

APACHE II am Tag 7	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
5	1	0	1
7	1	0	1
8	2	0	2
9	2	0	2
12	1	0	1
13	1	1	2
16	3	0	3
17	2	0	2
18	3	0	3
19	1	0	1
21	0	1	1
22	0	1	1
24	1	0	1
25	0	1	1
26	1	0	1
28	2	0	2
29	0	1	1
30	1	1	2
33	0	1	1
34	0	2	2
35	0	1	1
37	0	1	1
38	0	2	2
39	1	0	1
40	0	1	1
41	0	2	2
42	1	1	2
43	0	1	1
44	0	1	1
45	0	2	2
51	0	1	1
52	0	1	1
	24	23	47

9.6 Berechnungstabelle für SAPS II

	Punkte												
Variablen	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz	70-119		40-69		120-159			≥160			<40		
Syst. RR (mm/Hg)	100-199		≥200			70-99							<70
Körpertemperatur (C°)	<39			≥39									
PaO ₂ /FiO ₂ * (mmHg)							≥200		100-200		<100		
Aufuhr Urin (l/d)	≥1,0				0,5-1,0						<0,5		
Harnstoff im Serum (g/l)	<0,6						0,6-1,8			≥1,8			
Leukozyten (gpt/l)	1,0-20			≥20								<1,0	
Kalium im Serum (mmol/l)	3,0-5,0			≥5,0<3,0									
Natrium im Serum (mmol/l)	125-145	≥145				<125							
Bicarbonat im Serum (mmol/l)	≥20			15-20			<15						
Bilirubin im Serum (μmol/l)	<68,4				68,4-102,6				≥102,6				

* Erhebung nur im Falle einer maschinellen Beatmung

	Punkte					
Variablen	0	6	8	9	10	17
Chronisches Leiden				Metastasierende Neoplasie	Hämatologische Neoplasie	AIDS*
Aufnahmestatus**	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht geplant chirurgisch			

* Wertung bei positivem HIV Test und entsprechenden klinischen Komplikationen

** Geplant chirurgisch: Operationstermin mind. 24 Stunden vorher geplant

Nicht geplant chirurgisch: Operationstermin erst in den letzten 24 Stunden geplant

Medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert

Bei chronischen Leiden darf nur das mit der höchsten Punktzahl berechnet werden

	Punkte					
Variablen	0	7	12	15	16	18
Alter des Patienten	<40	40 – 59	60 – 69	70 – 74	75 – 79	≥ 80

Quellen:

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter Study. Journal of American Medical Association 270(29): 2957-2963.

Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgenico JP, Garrigues B, Gouzes C, Lepage E, Moine P, Villers D. 2005. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. Critical Care 9: 645-652.

Übersicht SAPS II / ITS Mortalität bei Aufnahme (eigene Untersuchung)

SAPS II bei Aufnahme auf die ITS	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
13	1	0	1
20	1	0	1
24	1	0	1
29	0	1	1
30	2	0	2
31	1	0	1
32	1	0	1
33	1	0	1
34	2	0	2
36	2	0	2
37	1	0	1
38	1	1	2
39	2	0	2
40	1	1	2
42	1	0	1
43	3	0	3
44	1	0	1
45	1	0	1
46	1	0	1
47	1	0	1
49	3	1	4
50	3	2	5
54	2	2	4
55	0	1	1
56	0	1	1
57	1	0	1
58	1	0	1
59	1	0	1
60	1	1	2
62	1	1	2
63	0	1	1
68	1	0	1
70	2	0	2
71	1	0	1
72	0	1	1
74	2	0	2
78	0	3	3
79	1	1	2
84	1	1	2
85	1	2	3
87	0	1	1
89	1	0	1
90	0	2	2
95	1	0	1
100	0	1	1
102	0	3	3
103	0	1	1
105	0	1	1
106	0	1	1
109	0	1	1
111	0	1	1
114	0	2	2
	49	35	84

Übersicht SAPS II / ITS Mortalität am Tag 7 (eigene Untersuchung)

SAPS II am Tag 7	ITS überlebt	ITS verstorben	Gesamt
19	1	0	1
25	1	0	1
27	0	1	1
28	1	0	1
29	1	0	1
31	1	0	1
32	1	0	1
33	1	0	1
35	2	0	2
40	1	0	1
43	2	0	2
44	1	0	1
45	1	0	1
46	2	0	2
47	2	0	2
49	1	0	1
50	0	1	1
57	0	1	1
61	1	0	1
62	0	1	1
66	0	1	1
68	0	1	1
72	1	0	1
73	0	1	1
74	0	2	2
75	1	0	1
76	0	1	1
83	0	1	1
91	1	0	1
94	0	2	2
96	0	1	1
100	0	1	1
101	0	1	1
104	0	1	1
108	1	1	2
110	0	1	1
111	0	1	1
114	0	1	1
117	0	1	1
120	0	1	1
	24	23	47

Lebenslauf

Name, Vorname:	Schmidt, Nancy
Geburtsdatum:	24.10.1981
Geburtsort:	Neuhaus am Rennweg
Mutter:	Brigitte Schmidt
Vater:	Jürgen Walter Heinz Hermann Schmidt
Familienstand:	ledig
1988 – 1991:	Friedrich Fröbel Grundschule in Oberweißbach
1991 – 2000:	Staatliches Gymnasium Neuhaus am Rennweg; Abschluss: Abitur mit der Gesamtnote 1,5
2000 – 2001:	Teilnahme am Au Pair Programm (Michigan / USA)
2001 – 2006:	Studium der Humanmedizin an der Friedrich Schiller Universität Jena
2006 – 2007:	Praktisches Jahr in der Thüringenklinik Saalfeld
Nov. 2007:	Hochschulabschluss mit dem Prädikat „sehr gut“ Approbation als Ärztin
Seit Feb. 2008:	Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin der Thüringen Kliniken Saalfeld

Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich vielen Menschen einen herzlichen Dank.

Besonders möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. H.-J. Fricke und Prof. Dr. med. K. Pethig für ihre gute Betreuung, fachliche Unterstützung, Anregungen und auch Ermunterungen bedanken. Ebenso möchte ich mich bedanken für das Entgegenkommen und die organisatorische Unterstützung der Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen der Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie der Klinik für Innere Medizin II und der Intensivstation der Klinik für Innere Medizin I

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik der Friedrich Schiller Universität Jena für Beratungen und Erläuterungen zu den statistischen Ausführungen meiner Arbeit.

Danke auch an meine Freundinnen Carolin, Ines, Julia und Tina für immer geduldiges Zuhören und gute Ratschläge.

Der wohl größte Dank gebührt meiner Familie:

meiner Omi Hiltrud, Oma Grete und meiner Patentante Petra für ihre liebevolle Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg,

meinem Freund Stefan für Liebe, Kraft und viel Geduld

und ganz besonders meinen Eltern, dafür dass sie mich stets in all meinem Tun bestärkt haben.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. H.-J. Fricke und Prof. Dr. med. K. Pethig

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift des Verfassers